

UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO
FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA E FISIOTERAPIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENVELHECIMENTO HUMANO

**Efeito da *Spirulina platensis* nos sintomas dispépticos após
suspensão do uso crônico de inibidores da bomba
protônica: resultados de um ensaio clínico fase II**

Andréia Terezinha Maia Gronevalt

Passo Fundo
2012

Andréia Terezinha Maia Gronevalt

Efeito da *Spirulina platensis* nos sintomas dispépticos após suspensão do uso crônico de inibidores da bomba protônica:
resultados de um ensaio clínico fase II

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano da Faculdade de Educação Física e Fisioterapia da Universidade de Passo Fundo, como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em Envelhecimento Humano.

Orientador:

Prof.^a Dr.^a Telma Elita Bertolin

Coorientador:

Prof. Dr. Fernando Fornari

Passo Fundo
2012

CIP – Catalogação na Publicação

G883e Gronevalt, Andréia Terezinha Maia
Efeito da *Spirulina platensis* nos sintomas dispépticos após
suspensão do uso crônico de inibidores da bomba protônica:
resultados de um ensaio clínico fase II / Andréia Terezinha Maia
Gronevalt. – 2012.
82 f. : il. ; 30 cm.

1. Dissertação (Mestrado em Envelhecimento Humano) –
Universidade de Passo Fundo, 2012.

2. Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Telma Elita Bertolin.

3. Coorientador: Prof. Dr. Fernando Fornari.

4.

1. Estômago - Doenças. 2. Dispepsia. 3. Spirulina.

4. Envelhecimento. 5. Idosos - Doenças. I. Bertolin, Telma
Elita, orientadora. II. Fornari, Fernando, coorientador.

III. Título.

CDU: 613.98

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO



ATA DE DEFESA DA DISSERTAÇÃO DE Mestrado DA ALUNA

ANDRÉIA TEREZINHA MAIA GRONEVALT

Aos dez dias do mês de setembro do ano dois mil e doze às dezesseis horas, realizou-se, na Faculdade de Educação Física e Fisioterapia da Universidade de Passo Fundo, a sessão pública de defesa da Dissertação: “**Efeito da *Spirulina platensis* nos sintomas dispépticos após suspensão do uso crônico de inibidores da bomba protônica: resultados de um ensaio clínico fase II**”, apresentada pela mestranda Andréia Terezinha Maia Gronevalt, que concluiu os créditos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Envelhecimento Humano. Segundo os encaminhamentos do Conselho de Pós-Graduação (CPG) do Mestrado em Envelhecimento Humano e dos registros existentes nos arquivos da Secretaria do Programa, a aluna preencheu todos os requisitos necessários para a defesa. A banca foi composta pelos professores doutores Telma Elita Bertolin - orientadora e presidente da banca examinadora (UPF), Fernando Fornari – Coorientador, Renato Borges Fagundes, Lisia Hoppe e Marlene Doring. Após a apresentação e a arguição da dissertação, a banca examinadora considerou a candidata **APROVADA**, em conformidade com o disposto na Resolução Consun Nº 07/2010.

A banca recomenda a consideração dos pareceres, a realização dos ajustes sugeridos e a divulgação do trabalho em eventos científicos e em publicações.

Encerrados os trabalhos de defesa e proclamados os resultados, eu, Profª. Drª. Telma Elita Bertolin, presidente, dou por encerrada a sessão pela banca.

Passo Fundo, 10 de setembro de 2012.

Profª. Drª. Telma Elita Bertolin
Orientadora e Presidente da Banca Examinadora

Prof. Dr. Fernando Fornari
Coorientador - UPF

Profª. Drª. Marlene Doring
Universidade de Passo Fundo – UPF

Prof. Dr. Renato Borges Fagundes
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

Profª. Drª. Lisia Hoppe
Universidade de Passo Fundo - UPF

Dedico este trabalho ao meu namorado Anderson.

A você meu amor eterno!

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, João e Maria, que lá do céu certamente estão orgulhosos por esta conquista. Minha gratidão eterna pelos seus ensinamentos.

Ao meu namorado Anderson pela compreensão, incentivo e colaboração na realização deste trabalho. Seu carinho e apoio foram fundamentais.

A família por compreender os momentos de ausência.

A minha orientadora Telma pela oportunidade em trabalhar com a *Spirulina platensis*.

Ao Dr. Fernando Fornarimeu coorientador que dedicou seu tempo para o sucesso deste trabalho. Sua dedicação e incessante busca por novos conhecimentos o fazem um exemplo para todos nós.

Aos médicos Dr. Cassiano Forcelini, Dr. Júlio Stobbe, Dr. Rubens Rodriguez e Dr. Daniel Marcolin pelo apoio na execução da pesquisa.

A toda equipe de funcionários do serviço de endoscopia do Hospital São Vicente de Paulo por me receberem tão bem para realizar a coleta de dados.

As técnicas em enfermagem Renata e Patrícia que auxiliaram na realização das endoscopias.

Aos pacientes que gentilmente participaram deste estudo.

A todos os colegas do mestrado, especialmente às amigas Andréia Schmitz e Maira Audino pela ótima convivência e possibilidade de trocar experiências.

A todos os professores do Programa de Pós Graduação em Envelhecimento Humano pelos seus ensinamentos.

A todos que de alguma forma contribuíram para que este trabalho se tornasse realidade.

RESUMO

Gronevalt, Andréia Terezinha Maia. Efeito da *Spirulina platensis* nos sintomas dispépticos após suspensão do uso crônico de inibidores da bomba protônica: resultados de um ensaio clínico fase II. 2012. 82 f. Dissertação (Mestrado em Envelhecimento Humano) – Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, 2012.

Introdução e objetivos: Inibidores de bomba protônica (IBPs) são medicamentos que inibem fortemente a secreção de ácido clorídrico pelo estômago, e são comumente utilizados para tratamento de sintomas dispépticos. Aproximadamente 5% da população mundial faz uso regular de IBPs, sendo que a metade destes o faz sem indicação formal. O reaparecimento de sintomas dispépticos trinta a sessenta dias após a interrupção dos IBPs pode ser explicado pela hipersecreção ácida de rebote que ocorre transitoriamente após a interrupção dos mesmos. Este fenômeno dificulta ou impede a retirada de IBPs por parte de indivíduos que não necessitariam deste tratamento. Além dos prejuízos resultantes da dependência aos IBPs, o uso crônico destes fármacos pode aumentar o risco de fraturas ósseas, especialmente na velhice. Neste contexto, o uso de agentes com propriedades analgésicas e antiinflamatórias, como a *Spirulina platensis* (Sp), poderia ser útil para minimizar os sintomas de rebote após a retirada de IBPs. Nós conduzimos um ensaio clínico para testar esta hipótese. **Métodos:** Nós estudamos 45 pacientes (91% mulheres, 29% idosos, idade 51 ± 14 anos, IMC 25.7 ± 4.1 kg/m²) em uso regular de IBPs, sem história prévia de úlcera péptica ou esofagite de refluxo. Os pacientes foram prospectivamente tratados com pantoprazol 40 mg/dia por 28 dias e submetidos a avaliação clínica e endoscópica (E1). Na ausência de contraindicações (hérnia hiatal de médio a grande porte, úlcera péptica, esofagite grau \geq B), foram randomizados para tratamento de 2 meses com Sp (1.6 g/dia) ou placebo, com permissão do uso de antiácidos sob demanda. Ao final de 2 meses repetiu-se avaliação clínica e endoscópica (E2). Os desfechos foram aparecimento ou persistência de sintomas dispépticos com escore $> 50\%$ do basal, e aparecimento ou persistência de sintomas de DRGE com pirose e ou regurgitação incomodativos. Utilizou-se análise por intenção de tratamento. **Resultados:** Dois pacientes foram excluídos na E1 devido a hérnia hiatal. Entre 43 pacientes, 25 (58%) foram randomizados para placebo e 18 para Sp. Após 2 meses, 18 pacientes tratados com placebo (72%) e 12 tratados com Sp (67%) completaram o estudo ($P = 0.968$). O desfecho dispepsia ocorreu em 10 entre 18 pacientes que foram tratados com Sp e em 22 entre 25 pacientes que foram tratados com placebo [56% vs. 88%; risco relativo 0,63 (IC95% 0,41 – 0,98)]. O desfecho DRGE ocorreu em 13 entre 18 pacientes que receberam Sp e em 19 entre 25 pacientes tratados com placebo [72% vs. 76%; risco relativo 0,95 (IC95% 0,66 – 1,36)]. Não ocorreram efeitos colaterais importantes com Sp ou placebo. **Conclusões:** Os resultados do nosso estudo indicam que a maioria (2/3) dos pacientes em uso crônico de IBPs foi capaz de interromper a medicação por 2 meses, independente de terapia com *Spirulina* ou placebo. No entanto, um número significativamente maior de pacientes tratados com *Spirulina* obtivemos controle de sintomas dispépticos quando comparado ao placebo, enquanto que nenhum benefício foi observado em relação aos sintomas de refluxo na comparação entre Sp e placebo. Considerando seu bom perfil de segurança, o tratamento com *Spirulina platensis* poderia ser útil para o alívio de sintomas dispépticos após a suspensão de IBPs.

Palavras-chave: **1. IBP. 2. *Spirulina platensis*. 3. Sintomas dispépticos. 4. Sintomas de DRGE.5. Efeito rebote.**

ABSTRACT

Gronevalt, Andréia Terezinha Maia. Efeito da *Spirulina platensis* nos sintomas dispépticos após suspensão do uso crônico de inibidores da bomba protônica: resultados de um ensaio clínico fase II. 2012. 82 f. Dissertação (Mestrado em Envelhecimento Humano) – Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, 2012.

Background and aims: Proton pump inhibitors (PPIs) are drugs that strongly inhibit the secretion of hydrochloric acid by the stomach, and are commonly used for treatment of dyspeptic symptoms. Approximately 5% of the world population makes regular use of PPIs, and half of them do so without formal indication. This can be explained by hypersecretion of acid rebound that occurs after temporarily stopping PPI and may be accompanied by the reappearance of dyspeptic symptoms in 30-60 days after the interruption. This phenomenon hinders or prevents the PPIs withdrawal from individuals who do not require this treatment. Besides the harmful effect of medicine (PPIs) addiction, the chronic use of these drugs may increase the risk of bone fractures, especially in elderly people. In this context, the use of agents with analgesic and anti-inflammatory properties such as *Spirulina platensis* (Sp) could be useful to minimize the symptoms of rebound after the withdrawal of PPIs. We conducted a clinical trial to test this hypothesis. **Methods:** We studied 45 patients (91% women, 29% elderly, age 51 ± 14 years, BMI 25.7 ± 4.1 kg/m²) in regular use of PPIs without previous history of peptic ulcer or reflux esophagitis. The patients were prospectively treated with pantoprazole 40 mg / day for 28 days and underwent clinical and endoscopic (E1) evaluation. In the absence of contraindications (hiatal hernia medium to large size, peptic ulcer, oesophagitis grade \geq B), patients were randomized to treatment with Sp 2 months (1.6 g / day) or placebo, they were allowed to use antacids on demand. At the end of 2 months, clinical and endoscopic evaluation were repeated. The outcomes were appearance or persistence of dyspeptic symptoms with score $> 50\%$ of the baseline and appearance or persistence of the GERD bothersome symptoms heartburn or regurgitation. Intention to treat analysis was used. **Results:** Two patients were excluded in E1 due to hiatal hernia. Among 43 patients, 25 (58%) were randomized to placebo and 18 to Sp. After 2 months, 18 patients treated with placebo (72%) and 12 treated with Sp (67%) completed the study ($P = 0.968$). The outcome dyspepsia occurred in 10 among 18 patients who were treated with Sp and 22 among 25 patients treated with placebo [56% vs. 88%; relative risk 0,63 (IC95% 0,41 – 0,98)]. The outcome GERD occurred in 13 among 18 patients Who received Sp and in 19 among 25 patients treated with placebo [72% vs.76%; relative risk 0,95 (IC95% 0,66 – 1,36)]. The score of GERD [median (IQR25-75%)] did not change after administration of placebo [before 8.5 (3.5-16.5) vs. 8.5 (4.3-18) vs., $P = 0.830$] and Sp [before 5.5 (4 - 11) vs. 4.5 (1.2-9.5) $P = 0.567$]. The dyspepsia score decreased significantly after Sp [before 16.5 (4.2-23) vs. 6 (2-13.2), $P = 0.027$], but not after placebo [before 13 (7.7-19) vs. 15.5 (5.7-19), $P = 0.353$]. There were no significant side effects with Sp or placebo. **Conclusions:** The results of our study indicate that the majority (two thirds) of patients in chronic use of PPIs was able to discontinue medication for 2 months, regardless of Sp or placebo therapy. However, dyspeptic symptoms were significantly less severe in patients treated with Sp, whereas no benefit was seen in relation to reflux symptoms after Sp or placebo. Considering the good safety profile Sp treatment could be used.

Key words: **1. PPI. 2. *Spirulina platensis*. 3. Dispeptic symptoms. 4. DRGE symptoms. 5. Rebound effect.**

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma do estudo.	31
Figura 2 - Gráfico box plot comparando os pacientes que iniciaram e terminaram o estudo, segundo o escore do PADYQ.	37
Figura 3 - Gráfico box plot comparando os pacientes que iniciaram e terminaram o estudo, segundo o escore QS-DRGE.	38

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Características demográficas e clínicas da população estudada (n = 43) apresentadas como média (DP), mediana (IIQ) ou n (%). 35
- Tabela 2 - Comparação dos dados demográficos e clínicos basais entre pacientes alocados para *Spirulina* (Sp) ou placebo. 36
- Tabela 3 - Achados endoscópicos nos pacientes tratados com *Spirulina* (Sp) e placebo (n = 30), apresentados com n (%). 39
- Tabela 4 - Achados histológicos nos pacientes tratados com *Spirulina* (Sp) e placebo (n = 30), apresentados com n (%) 40
- Tabela 5 - Escores do SF-36 Brasil classificados por grupos de tratamento (Sp e placebo), comparando-se antes e depois da intervenção (n = 30). 41
- Tabela 6 - Escores do SF-36 Brasil classificados antes e depois da intervenção comparando os grupos Sp e placebo (n = 30). 42

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	Ácido Acetilsalicílico
AINES	Antiinflamatórios Não Esteróides
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BMI	Body Mass Index
cm	Centímetros
COX-2	Cicloxygenase-2
C-PC	Componente Ficocianina
DRGE	Doença do RefluxoGastroesofágico
ESA	AgenciaEspacialEuropéia
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration
G	Gramas
GERD-SQ	Gastroesophageal reflux disease symptoms questionnaire
GRAS	Generally Recognized As Safe
HAM-A	Escala de avaliação de ansiedade de Hamilton
HE	Hematoxilina- Eosina
HSVP	Hospital São Vicente de Paulo
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IBPs	Inibidores de Bomba Protônica
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de Massa Corporal
iNOS	Nitric Oxide Synthase Inhibitor
IPPF	Instituto de Patologia de Passo Fundo
Kg	Quilograma
Kg/m ²	Quilograma por metro quadrado

mg	Miligrama
mg/Kg	Miligrama por quilo
NASA	National Aeronautics and Space Administration
PADYQ	Dyspeptic Symptoms Questionnaire
PPI	Proton Pump Inhibitors
QS-DRGE	Questionário de sintomas na DRGE
SF-36	Short Form 36
Sp	<i>Spirulina platensis</i>
TCLE	Termo de Consetimento Livre e Esclarecido
TNF-alfa	Tumor necrosis factor alpha

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
1.1 OBJETIVO PRINCIPAL	17
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	18
2.1. PROCESSO DE ENVELHECIMENTO HUMANO	18
2.2. DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS	18
2.3. ENVELHECIMENTO E QUALIDADE DE VIDA	19
2.4. O CONSUMO DE MEDICAMENTOS PELOS IDOSOS	19
2.5. POLIFARMÁCIA	19
2.6. USO DE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS	20
2.7. CONSEQUÊNCIAS DO USO CRÔNICO DE IBPS	21
2.7.1. GANHO DE PESO	21
2.7.2. DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12	21
2.7.3. HIPOMAGNESEMIA	22
2.7.4. COLITE POR <i>CLOSTRIDIUM DIFFICILE</i>	22
2.7.5. PNEUMONIA DA COMUNIDADE	22
2.7.6. PROBLEMAS CARDÍACOS	23
2.7.7. FRATURAS	23
2.8. <i>SPIRULINA PLATENSIS</i>	23
3. METODOLOGIA	27
3.1. DELINEAMENTO	27
3.2. PACIENTES	27
3.3. AVALIAÇÃO CLÍNICA	27
3.4. ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA	28
3.5. ESTUDO HISTOLÓGICO DA MUCOSA GÁSTRICA	29
3.6. MEDICAMENTOS	29
3.7. AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA	29
3.8. DESFECHOS	30
3.9. FLUXOGRAMA DO ESTUDO	301
3.10. ANÁLISE ESTATÍSTICA	32
3.11. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	33
4. RESULTADOS	34
4.1. PACIENTES	34
4.2. DISPEPSIA	37
4.3. DRGE	38
4.4. ACHADOS ENDOSCÓPICOS	39
4.5. ACHADOS HISTOLÓGICOS	40
5. DISCUSSÃO	42
6. CONCLUSÕES	49
ANEXOS	50
ANEXO A. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	51
ANEXO B. PROTOCOLO PADRONIZADO DE REGISTRO DE DADOS	56
ANEXO C. QUESTIONÁRIO DE SINTOMAS NA DRGE (MODIFICADO)	60
ANEXO D. QUESTIONÁRIO DE SINTOMAS DISPÉPTICOS (PADYQ)	62
ANEXO E. VERSÃO BRASILEIRA DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA SF-36	65
ANEXO F. ESCALA DE AVALIAÇÃO DE ANSIEDADE DE HAMILTON (HAM-A)	69
ANEXO G. INVENTÁRIO DE SINTOMAS DE STRESS DE LIPP PARA ADULTOS	72
ANEXO H. INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK (VERSÃO REVISADA EM 1979)	75

1. INTRODUÇÃO

Atualmente estamos em um período de transição no perfil da população mundial. No Brasil, por exemplo, a expectativa de vida vem aumentando significativamente e hoje passa dos 70 anos de idade, porém este aumento nem sempre reflete em qualidade de vida, pois algumas doenças crônicas podem ser agravadas com o avançar da idade, fato que pode justificar a utilização abusiva de medicamentos de uso contínuo.

O uso desnecessário de inibidores de bomba protônica (IBPs) é uma prática comum, tanto por automedicação quanto por prescrição médica equivocada¹. É comum a tentativa de “proteção gástrica” contra fármacos de risco incluindo ácido acetilsalicílico (AAS), bifosfonatos, corticóides e antiinflamatórios não esteróides (AINES). Além disso, IBPs é a principal droga prescrita, para tratar sintomas dispépticos, como dor epigástrica e pirose.

Além do fácil acesso a essa classe de fármacos, em especial ao omeprazol, há o risco de dependência aos IBPs, fenômeno explicado pelo estado de hipergastrinemia observado em usuários crônicos. A gastrina, produzida pelas células G do antro, eleva-se como resposta ao incremento permanente do pH da luz gástrica, secundário ao bloqueio pelo IBPs da bomba protônica produtora de ácido clorídrico, presente na célula parietal da mucosa gástrica². A hipergastrinemia, por sua vez, estimula mecanismos de trofismo celular, podendo ocasionar um estado de hiperplasia das células parietais produtoras de ácido clorídrico. Estudos em humanos têm demonstrado a ocorrência de hipersecreção ácida de rebote após interrupção do uso crônico de IBPs, de forma transitória, durando de 30 até 60 dias³. Durante este intervalo, o estímulo pelo maior volume de ácido no estômago ou mesmo em órgãos adjacentes, como esôfago e duodeno, pode resultar em sintomas dispépticos, observados até mesmo em voluntários sadios⁴. O rebote de sintomas forçaria o paciente a reiniciar o uso de IBPs, fechando o ciclo da dependência. Como potenciais prejuízos desta dependência, pode-se citar: (1) danos emocionais, físicos e econômicos pela necessidade do uso crônico de IBPs, como tentativas frustradas de interrupção e rotulação de doença dispéptica crônica; e (2) efeitos colaterais após uso em longo prazo, como aumento do risco de fraturas^{5, 6}, pneumonia adquirida na comunidade⁷, e, especialmente em idosos, redução nos níveis séricos de magnésio⁸.

Estes achados justificam a necessidade de estratégias para a interrupção do uso desnecessário de IBPs com atenuação de sintomas durante o fenômeno de rebote ácido.

Apesar de não dispormos de dados epidemiológicos regionais, evidenciamos na prática clínica a ocorrência deste fenômeno entre os nossos pacientes, visto o frequente relato do uso de omeprazol e similares, abrangendo desde o sistema público de saúde até a medicina privada. Percebendo-se a necessidade de buscar estratégias para auxiliar os pacientes na interrupção de IBPs, decidiu-se testar a hipótese de que o uso de *Spirulina platensis*, pelo seu potencial efeito antiinflamatório e analgésico conforme recentemente publicado por Shih⁹, aliado ao seu perfil de segurança, pode ser apropriada para o tratamento durante a retirada de IBPs. De acordo com o exposto acima, a *Spirulina platensis* poderia ser eficaz para aliviar os sintomas dispépticos no período de interrupção de IBPs.

1.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar se o uso de *Spirulina platensis* é benéfico na suspensão do uso crônico de IBPs.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o efeito da *Spirulina platensis* nos sintomas dispépticos e nos sintomas de refluxo antes e após a suspensão do uso crônico de IBPs.
- Estudar o impacto da *Spirulina platensis* nos achados de endoscopia digestiva alta antes e após a suspensão do uso crônico de IBPs.
- Determinar o efeito da *Spirulina platensis* na histologia da mucosa gástrica antes e após a suspensão do uso crônico de IBPs.
- Verificar o impacto da *Spirulina platensis* na qualidade de vida relacionada à saúde antes e após a suspensão do uso crônico de IBPs.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. PROCESSO DE ENVELHECIMENTO HUMANO

O envelhecer é um processo natural e biológico que ocorre durante o curso do ser humano e no decorrer de sua vida, iniciando-se com o nascimento e findando com a morte. É um processo que promove mudanças biopsicossociais no processo da vida, as quais variam de indivíduo para indivíduo, conforme a sua genética, os seus hábitos de vida e o meio onde vive.

2.2. DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Estamos passando por uma grande transformação no perfil demográfico de nossa população. A longevidade cada vez mais evidenciada em nossa população é justificada pela queda na taxa de natalidade, avanços médicos e tecnológicos determinando um significativo envelhecimento da população mundial. Muitos estudos têm mostrado que o processo de envelhecer é irreversível diante do comportamento da fecundidade e da mortalidade registrado nas últimas décadas e pelo comportamento esperado em projeção ao futuro.

O senso realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) tem demonstrado o aumento da população idosa. No ano 2000 eram 14.536.029 idosos, em 2010 a população aumentou para 20.590.599 de pessoas com sessenta anos ou mais. O estado que apresenta o maior percentual de indivíduos idosos é o Rio de Janeiro enquanto que Roraima tem a menor população de idosos. O Brasil tem 27 estados, em 19 destes houve aumento da população longeva¹⁰.

Dados do perfil sociodemográfico dos idosos no Brasil revelam que as mulheres são a maioria (55,8%) e 64,1% delas são consideradas a pessoa de referência no domicílio. O nível de escolaridade dos idosos é considerado baixo, pois cerca de 30% têm menos de um ano de ensino e mais ou menos 70% estão aposentados. A renda domiciliar per capita de até meio salário mínimo é a realidade de mais ou menos 12% dos idosos. Entre as mulheres idosas a maioria são viúvas e entre os homens idosos prevalecem os casados. Há 3.287.465 idosos vivendo na região Sul do país, destes 1.459.597 estão no Rio Grande do Sul e 21.929, na cidade de Passo Fundo¹¹.

2.3. ENVELHECIMENTO E QUALIDADE DE VIDA

O grande desafio dos estudiosos em envelhecimento humano, bem como instituições governamentais, diz respeito ao envelhecimento humano bem sucedido, que podemos caracterizar como: atingir uma idade avançada com qualidade de vida condigna.

Para garantir o aumento da qualidade de vida proporcionalmente ao aumento da expectativa de vida, é fundamental que os profissionais da saúde tenham consciência de que os idosos necessitam de maior atenção, principalmente no que se refere à prestação de serviços de atenção primária, nas emergências, nas áreas de tratamento e reabilitação, para preservar a autonomia do indivíduo idoso.

É necessário ocorrer uma transformação nos serviços que atendem os idosos e ter um olhar diferenciado ao envelhecimento como um processo complexo, porém natural.

2.4. O CONSUMO DE MEDICAMENTOS PELOS IDOSOS

Atualmente mais de um quarto dos medicamentos prescritos em nosso país são para idosos, que representam menos de 12% da população. Os idosos fazem uso de cerca de três vezes mais medicamentos se comparados aos jovens, pois possuem mais de uma doença diagnosticada ao mesmo tempo. A maior diferença dos idosos em relação aos jovens é que em sua maioria, esses medicamentos são de uso crônico. Em torno de 19% das internações hospitalares de idosos ocorrem devido a reações adversas a fármacos. Outro grande e grave problema vivenciado pelos idosos é que a maioria deles não tomam seus remédios na hora e quantidade certas¹².

2.5. POLIFARMÁCIA

O envelhecimento é marcado por grande número de doenças não transmissíveis, acompanhado por uma maior demanda pelos serviços de saúde e por medicamentos, o que predispõe grandemente a população geriátrica aos riscos da prática de polifarmácia e aos efeitos adversos dos medicamentos. No entanto, deve-se atentar para o fato de que o organismo do idoso apresenta mudanças em suas funções

fisiológicas que devem ser consideradas, pois podem levar a uma farmacocinética diferenciada e maior sensibilidade tanto aos efeitos terapêuticos quanto adversos das drogas¹³.

2.6. USO DE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS

Os IBPs são fármacos que inibem fortemente a produção de ácido clorídrico pelas células parietais do estômago. Por mais que haja algumas diferenças farmacocinéticas, todos os representantes dos IBPs reduzem até 95% da produção diária de ácido gástrico. Comercialmente disponíveis há aproximadamente 20 anos, hoje são a terceira classe de droga mais prescrita nos Estados Unidos da América (EUA)¹⁴. Os IBPs são efetivos para o tratamento de várias patologias, incluindo doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), úlcera péptica, infecção pelo *Helicobacter pylori* quando combinado a antibióticos, e na prevenção de úlcera péptica em pacientes tratados com antiinflamatórios não-esteróides. No entanto, estas indicações justificam apenas uma parte das prescrições de IBPs na atualidade. Há estimativas de que 53 a 69% das prescrições de IBPs são para indicações equivocadas¹⁵⁻¹⁷, caracterizando o problema do uso abusivo deste fármaco¹.

Em recente Editorial publicado na revista *Archives of Internal Medicine*, Mitchell H. Katz argumenta que “quanta saúde poderia ser promovida com 14 bilhões de dólares gastos com IBPs nos EUA, se parte desta quantia anual fosse investida em prevenção e intervenção precoce de doenças”¹⁸.

O fenômeno do uso abusivo de IBPs pode ser explicado também pelo fácil acesso aos fármacos, seja através de prescrição médica ou de automedicação. No Brasil, qualquer adulto pode adquirir qualquer IBP em qualquer farmácia, sem prescrição, e a custos relativamente acessíveis. Outro motivo para o uso abusivo é o fenômeno da dependência aos IBPs, reconhecido em vários estudos e salientado recentemente por um trabalho Dinamarquês⁴: 120 indivíduos saudáveis foram sorteados para receber placebo (n = 60) ou IBPs (n = 60), durante dois meses. No terceiro mês, aqueles que receberam IBPs passaram a consumir placebo, de forma cega, iniciando na oitava semana do estudo. Aproximadamente 50 % destes indivíduos normais passaram a experimentar sintomas dispépticos, incluindo dor epigástrica e pirose, que duraram pelo menos até a

12^a semana, quando o estudo foi concluído. Esta publicação mereceu um Editorial, escrito por Kenneth E.L. McColl² e publicado na revista *Gastroenterology*, sugerindo o seguinte mecanismo para tal achado: o uso crônico e regular de IBPs reduziria fortemente a produção de ácido pelo estômago, levando a um aumento do pH gástrico e conseqüente aumento da produção de gastrina, um peptídeo que induz hiperplasia da células parietais produtoras de ácido, na tentativa de compensar a “falta de ácido”. Após a interrupção do IBP, ocorreria um rebote de secreção ácida em grande quantidade pelo estômago, levando ao aparecimento rápido e intenso de sintomas, eventualmente até sintomas ausentes antes do uso do fármaco. Acredita-se que este rebote seja transitório, durando entre 30 e 60 dias, tempo demais para que o paciente suporte sem o medicamento.

O uso de IBPs em idosos tem sido considerado, em geral, seguro e efetivo. Os efeitos colaterais mais comuns incluem cefaléia, diarreia, cólica abdominal, náusea e flatulência. No entanto, estudos recentes têm indicado riscos aumentados de patologias com maior relevância durante o uso crônico de IBPs, como fratura de quadril e coluna¹⁹, ganho de peso²⁰, deficiência de vitamina B12, hipomagnesemia²¹, colite por *Clostridium difficile*^{15, 22}, pneumonia adquirida na comunidade recorrente em idosos²³ e problemas cardíacos¹⁴. Para piorar o cenário, um estudo recente constatou que até 60 % das prescrições de IBPs para idosos não estão de acordo com as indicações descritas em consensos médicos²⁴ e seriam, portanto, desnecessárias. Assim, torna-se prioridade o estudo de estratégias para racionalizar o uso de IBPs também em idosos.

2.7. CONSEQUÊNCIAS DO USO CRÔNICO DE IBPs

2.7.1. GANHO DE PESO

Em 2009 Yoshikawa, realizou uma pesquisa, na qual pacientes com doença do refluxo tratados com IBPs, por pelo menos 2 anos e 2 meses, demonstraram um aumento médio de peso de 3,5 Kg em 71% dos pacientes. Mudanças no estilo de vida e hábitos de alimentação saudáveis podem contribuir para o controle do peso²⁰.

2.7.2. DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12

Pacientes que fazem uso de IBPs podem ter maior predisposição a desenvolver deficiência de vitamina B12^{21, 25}. Esta deficiência, por sua vez, pode causar anemia megaloblástica e neuropatias irreversíveis.

2.7.3. HIPOMAGNESEMIA

A hipomagnesemia caracteriza-se por baixos níveis plasmáticos de magnésio. Pacientes hospitalizados apresentam este quadro frequentemente, podendo atingir cerca de 12 % desta população²⁶. Esta deficiência, por sua vez, pode causar neuropatias irreversíveis.

Uma pesquisa realizada em 2008 demonstrou que dois pacientes tratados com IBP, em um período de 5 a 9 anos apresentaram convulsões hipocalcêmicas secundárias a hipomagnesemia severa. A deficiência de magnésio foi corrigida retirando o IBP²⁶.

Um estudo analisou quatro casos de pacientes que apresentaram hipomagnesemia seguida de hipocalcemia e hipocalcemia depois de um ano de uso de IBPs. Os paciente apresentavam diagnósticos de doenças de base que poderiam contribuir para a ocorrência deste quadro, porém não eram a causa principal, pois após atingir os níveis normais de magnésio os pacientes ainda apresentavam as patologias²⁷.

Um dos efeitos adversos dos IBPs é a diarreia, particularmente em idosos, o que poderia contribuir para perda de magnésio nas fezes²⁶.

2.7.4. COLITE POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

De acordo com um estudo realizado por Linsky 2010 na Inglaterra, a maioria dos pacientes que fizeram uso concomitante de IBP e antibióticos para tratamento de colite apresentaram um índice de 42% de chance de recorrência^{15, 22}.

2.7.5. PNEUMONIA DA COMUNIDADE

Pacientes que fazem uso crônico de IBPs podem apresentar maior chance de desenvolver infecções respiratórias. O aumento do pH gástrico causado por estes

medicamentos pode ocasionar um aumento da colonização bacteriana do estômago, sugerindo um risco aumentado de aparecimento deste tipo de quadro infeccioso²⁸.

O mecanismo subjacente a pneumonia associada ao uso de IBPs pode ter causas multifatoriais, contudo a explicação se dá pelo comprometimento da proteção ácida natural do estômago contra a colonização local por bactérias ácido lábeis que podem ser aspiradas para as vias aéreas superiores e, dependendo da carga bacteriana, pode desenvolver um quadro de pneumonia²⁹.

2.7.6. PROBLEMAS CARDÍACOS

Alguns estudos sugerem que o uso de IBPs associado a antiagregantesplaquetários, em especial o Clopidogrel, pode resultar em uma diminuição da eficácia da terapia¹⁴.

O clopidogrel é um pró fármaco antiplaquetário e, como tal, precisa ser convertido em um metabólito ativo que nesse caso, ocorre no citocromo P450 com intervenção da isoenzima CYP2C19. Os IBPs após serem metabolizados inibem esta isoenzima, podendo causar um antagonismo competitivo entre os dois fármacos, causando uma diminuição da bioativação do clopidogrel e redução do seu efeito antiplaquetário³⁰.

2.7.7. FRATURAS

Recentes estudos têm sugerido que o uso contínuo e em longo prazo de IBPs pode aumentar o risco de fraturas principalmente de quadril. Os IBPs inibem a absorção do cálcio, interferem nas funções dos osteoclastos e podem induzir a hipergastrinemia, resultando em redução da densidade óssea³¹.

2.8. *SPIRULINA PLATENSIS*

A *Spirulina platensis* é uma cianobactéria de cor verde azulada, seu tamanho é microscópico e sua forma filamentosa. O seu desenvolvimento ocorre em diversos tipos de solos, areias, pântanos, lagos alcalinos, rios e mares. Constitui uma das formas mais antigas de vida em águas quentes alcalinas de lagos vulcânicos na terra³².

Seu cultivo é realizado em tanques de água expostos ao sol para possibilitar a fotossíntese, que resulta na produção da biomassa. Tem sido cultivada em fazendas de algas, com produção atual que ultrapassa um milhão de toneladas/ano, para o consumo humano. A produção mundial é liderada pelos EUA, seguido pela Tailândia, Índia, Japão e China. Pode ser comercializada em pó ou cápsulas, com diversos propósitos terapêuticos³³.

O conteúdo protéico na *Spirulina* varia entre 64 e 74 % de seu peso seco³⁴. As proteínas da *Spirulina* contêm todos os aminoácidos essenciais (isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano e valina) que representam 47 % do peso total das proteínas³⁵.

As vitaminas que podem estar presentes na *Spirulina* são a biotina, o ácido fólico, o inositol, as vitaminas B12, B6, B3, B2, B1 e E, além do ácido pantotênico. A quantidade de vitamina E presente é de aproximadamente 190 mg kg⁻¹ de *Spirulina*³⁶. Os minerais presentes em maior quantidade na *Spirulina* são cálcio, ferro, fósforo, magnésio, manganês, potássio e zinco. A *Spirulina* tem alto conteúdo de pigmentos e de outros micronutrientes indispensáveis³⁷.

A *Spirulina platensis* pode ser utilizada como alimento pelo homem, pois possui em sua composição significativa quantidade de macro e micronutrientes, como aminoácidos essenciais, vitaminas, minerais, ácidos graxos essenciais, polissacarídeos e glicolipídeos³².

Existem indícios de que tribos de caçadores da pré história retiravam de lagos alcalinos massas gelatinosas de algas verde-azuladas e algas filamentosas para enriquecer a sua alimentação. É um complemento nutricional que vem sendo utilizado há séculos por povos mexicanos e africanos^{32, 38}.

A *Spirulina platensis* vem sendo usada na composição de alimentos funcionais e produtos nutracêuticos, uma vez que atua na diminuição da hiperlipidemia, diminuição da pressão arterial, ação antioxidante, proteção a danos renais, promove o crescimento de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* na microbiota intestinal, diminuição dos níveis séricos de glicose, aumento da fertilidade e da resposta anti-mutagênica e anti-tumoral^{32, 39}.

Possui na sua composição pigmentos como clorofila, carotenóides e em maior evidência o componente ficocianina (C-PC), cujos estudos têm demonstrado efeito antiinflamatório através da inibição da formação de citocinas pró inflamatórias, agindo também como inibidor da enzima óxido nítrico sintetase (iNOS) e da cicloxigenase-2 (COX-2)⁴⁰. Em recente estudo realizado em modelo animal, observou-se que a *Spirulina platensis*, pelo seu componente ficocianina, possui efeito analgésico atuando na inibição da iNOS, bem como na redução da formação de prostaglandina E2 e fator de necrose tumoral alfa(TNF-alfa), e inibição da infiltração de neutrófilos nos sítios inflamatórios^{9,39}.

As propriedades antioxidantes e antiinflamatórias do C-PC foram relatadas pela primeira vez em 1998 e confirmada por vários estudos depois³⁹. A ficocianina tem a capacidade de eliminar os radicais livres, demonstrando seu poder antioxidante.

Vários estudos têm sido realizados evidenciando os efeitos terapêuticos da *Spirulina*, que incluem sua utilização na redução da hipercolesterolemia^{41, 42} como agente antioxidante⁴¹⁻⁴⁴, e na prevenção de certos tipos de cânceres^{38, 45}.

Em estudo publicado por Deng, foram relatadas três pesquisas realizadas em humanos nas quais os dados demonstraram a atividade hipolipemiante e hipoglicemiante da *Spirulina*, porém são necessários estudos de maior amplitude para confirmar estes efeitos³⁹.

Considerada um nutracêutico, a *Spirulina* tem despertado bastante interesse devido as suas propriedades que podem auxiliar na promoção à saúde. O consumo como suplemento na dieta pode prevenir ou controlar a hipercolesterolemia, hiperglicemia, determinadas doenças inflamatórias, alergias, alguns tipos de câncer, intoxicações medicamentosas ou ambientais, infecções virais, doenças cardiovasculares, doenças metabólicas, entre outras³⁹.

A característica nutracêutica refere-se à qualidade que um alimento ou um ingrediente extraído do alimento possui para proporcionar benefícios para a saúde³⁸.

A *Spirulina* foi indicada pela National Aeronautics and Space Administration (NASA) e pela Agência Espacial Européia (ESA) como um dos principais alimentos durante as missões espaciais de longo prazo.

A *Spirulina* está legalmente autorizada a ser utilizada como alimento ou complemento alimentar na Europa, no Japão e nos EUA. Recentemente, o *Food and Drug Administration* (FDA), emitiu o primeiro certificado *Generally Recognized As Safe* (GRAS) para a *Spirulina*, deliberando que a *Spirulina* poderia ser utilizada como alimento sem apresentar risco à saúde^{33, 46}. No Brasil a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) reconheceu a *Spirulina* como complemento nutricional que pode ser utilizado nas formulações de alimentos, sendo que a recomendação diária de consumo do produto deve ser limitada a 1,6 g⁴⁷. A liberação pelo FDA e pela ANVISA do uso da *Spirulina* corrobora o perfil de segurança deste produto.

3. METODOLOGIA

3.1. DELINEAMENTO

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado contra placebo, de fase II.

3.2. PACIENTES

Foram convidados a participar do estudo pacientes da comunidade de Passo Fundo e da região do Planalto Médio, identificados como usuários crônicos de IBPs (contínuo ou sob demanda) por pelo menos 12 meses, com uso regular nos últimos dois meses. O recrutamento destes pacientes foi realizado nos principais centros médicos de Passo Fundo e nos consultórios dos médicos envolvidos no estudo. Para participar do estudo foram considerados os seguintes critérios de inclusão: (1) idade entre 18 e 70 anos; (2) uso crônico de IBPs, de forma contínua ou sob demanda por pelo menos 12 meses, com uso regular nos últimos 2 meses, incluindo IBPs originais ou genéricos; (3) ausência de condições que contra-indiquem a suspensão do IBP, como úlcera péptica ativa ou recente, hemorragia digestiva ativa ou recente, uso regular de corticóides ou antiinflamatórios não esteróides, esofagite de refluxo em grau moderado a intenso, e hérnia hiatal deslizante de médio a grande tamanho; (4) assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo A) previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Passo Fundo.

Pacientes foram excluídos na presença dos seguintes critérios: (1) morbidades associadas não compensadas, incluindo doenças crônicas e agudas, sem previsão de recuperação imediata; (2) cirurgia gastroesofágica que tenha modificado a anatomia ou a fisiologia do trato digestivo superior; (3) déficit cognitivo que inviabilize o preenchimento de questionários; (4) analfabetismo.

3.3. AVALIAÇÃO CLÍNICA

Potenciais candidatos a participar da pesquisa foram inicialmente identificados e convidados pelos médicos autores do estudo. Todos os passos seguintes da avaliação clínica, incluindo assinatura do TCLE (Anexo A), caracterização de dados demográficos e clínicos e preenchimento de questionários foram conduzidos pela autora principal do

estudo (ATMG). Os dados demográficos e clínicos foram registrados em formulário padronizado de registro de dados (Anexo B). Nas diversas etapas do estudo, os pacientes foram solicitados a responder a questionários específicos para DRGE⁴⁸, dispepsia funcional (Anexo C)⁴⁹, estresse (Anexo D)⁵⁰, ansiedade (Anexo E)⁵¹ e depressão (Anexo F)⁵². Aplicou-se também um questionário genérico de qualidade de vida, conhecido como Short Form 36 (SF-36), traduzido e validado para o Português (Anexo G)⁵³.

3.4. ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA

Os pacientes foram orientados a realizar duas endoscopias digestivas altas durante o estudo, a primeira ao término dos 28 dias de tratamento com pantoprazol, e a segunda ao término do tratamento com *Spirulina platensis* ou placebo, 60 dias após a primeira endoscopia. Os procedimentos foram realizados seguindo a rotina da Unidade de Endoscopia do Hospital São Vicente de Paulo (HSVP). Os pacientes foram examinados após jejum de 6 a 8 horas, recebendo inicialmente anestesia tópica na orofaringe com 5 jatos de licodaina spray, seguido da ingesta de 10 ml de dimeticona para eliminação de bolhas eventualmente presentes na luz gástrica, e sedação endovenosa com midazolam 0,03 a 0,05 mg/kg. As endoscopias foram realizadas por um único examinador (FF), utilizando videoendoscópio *Olympus* (Japão). Os achados endoscópicos mais comuns foram descritos conforme classificações vigentes. A presença de esofagite de refluxo foi caracterizada de acordo com a classificação de *Los Angeles*⁵⁴. Hérnia hiatal foi identificada quando havia pregas gástricas 2 ou mais centímetros acima do hiato diafragmático⁵⁵. Gastrite endoscópica, em especial dos tipos enantematosa e erosiva, foram classificadas conforme o segmento anatômico acometido, incluindo antro, corpo e fundo gástricos, em três níveis de intensidade (leve, moderada, intensa), segundo a classificação de *Sidney*⁵⁶. A presença de úlcera gástrica ou duodenal foi descrita conforme classificação de uso corrente⁵⁷, que compreende três etapas evolutivas da úlcera (ativa, em cicatrização e cicatriz). Ao final do exame, realizou-se biópsias da mucosa gástrica para obtenção de dois fragmentos do antro e dois do corpo gástrico. Estes foram acondicionados em frasco apropriado, contendo formaldeído a 3%, para encaminhamento ao Instituto de Patologia de Passo Fundo (IPPF), serviço de patologia vinculado ao projeto de pesquisa.

3.5. ESTUDO HISTOLÓGICO DA MUCOSA GÁSTRICA

O estudo morfológico foi realizado em cortes histológicos de quatro micras de espessura corados em Hematoxilina- Eosina (HE) e Giemsa. As alterações descritas foram: presenças de gastrites crônicas, de atividade, de metaplasia intestinal, de atrofias, de displasias e positividade para *Helicobacter pylori*. Estas alterações foram graduadas em leve, moderada e intensa.

3.6. MEDICAMENTOS

Os medicamentos utilizados no estudo foram: o pantoprazol, a *Spirulina platensis*, o placebo e o anti-ácido. O IBP denominado “do último mês” foi um pantoprazol de 40 mg (Prazy®, EMS S/A, São Bernardo do Campo – SP), em embalagens com 28 comprimidos. Todos os pacientes que aceitaram participar do estudo receberam o tratamento com pantoprazol por 28 dias, até o momento da randomização. A *Spirulina platensis* foi acondicionada em cápsulas, cada uma contendo 530 mg do produto, permitindo que cada paciente usasse 3 cápsulas por dia, totalizando 1,6 g de *Spirulina platensis* (produzida pela FURG, Rio Grande – RS). O placebo foi preparado em cápsulas idênticas as da *Spirulina platensis*, de forma que nem os pesquisadores, nem os pacientes pudessem identificar o produto que estava sendo administrado. As cápsulas foram preparadas pela Farmácia Interna do HSVP e colocadas em frascos, cada um desses recebeu uma etiqueta com um código que identificava o conteúdo entre placebo e *Spirulina*. Ao final da pesquisa foi revelado aos pesquisadores quais frascos continham cada substância. Antiácido em suspensão (Simeco Plus® (5ml): hidróxido de alumínio 600 mg + hidróxido de magnésio 300 mg + dimeticona 35 mg; Eurofarma, Campo Belo – SP) foram fornecidos aos pacientes para uso sob demanda durante os 60 dias de tratamento com *Spirulina platensis* ou placebo.

3.7. AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA

Para tal utilizou-se o questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36, modelo I, originalmente construído na década de 90⁵⁸, e validado para a língua portuguesa em 1999, denominado Brasil SF-36⁵³. Este questionário (Anexo E) contém

36 questões e foi respondido sob supervisão da autora do estudo (ATMG), oferecendo auxílio somente quando solicitada. O SF-36 gerou um escore geral, variando de 0 (pior qualidade de vida) a 100 (melhor). Também foi possível calcular 8 subescores, cada um variando de 0 (pior qualidade de vida) a 100 (melhor), referentes a 8 dimensões (ou componentes) de saúde: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais, e saúde mental.

3.8. DESFECHOS

Desfechos primários foram: (1) aparecimento ou persistência de sintomas dispépticos com escore > 50% do basal; e (2) aparecimento ou persistência de sintomas de DRGE com pirose e ou regurgitação classificados como incomodativos. Desfechos secundários foram: (1) qualidade de vida conforme pontuação do SF-36 versão Brasil, incluindo escore geral e escores de domínios específicos; (2) achados endoscópicos, incluindo o aparecimento ou resolução de lesões como esofagite de refluxo, gastrites e úlcera péptica; (3) achados histológicos, abrangendo inflamação (presença/ausência), atividade inflamatória (leve/intensa) e *Helicobacter pylori* (presença/ausência).

3.9. FLUXOGRAMA DO ESTUDO

Cada paciente realizou três avaliações na Unidade de Endoscopia do HSVP, ao longo de aproximadamente 90 dias (Figura 1). As avaliações foram conduzidas pela autora desta dissertação (ATMG). As avaliações constaram das seguintes características:

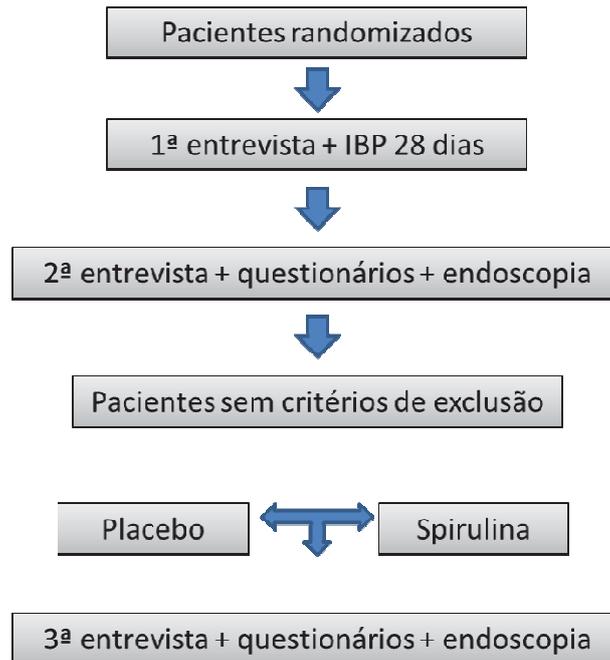


Figura 1 - Fluxograma do estudo.

As avaliações foram conduzidas pela autora desta dissertação (ATMG). As avaliações constaram das seguintes características:

PRIMEIRA: o paciente foi informado sobre objetivos, etapas e detalhes do estudo. Os que aceitaram participar assinaram o TCLE e informaram com maior detalhamento dados demográficos e clínicos, os quais foram registrados em protocolo padronizado (Anexo B). Com o intuito de uniformizar a amostra pesquisada quanto ao uso de IBPs, todos os participantes receberam um regime de tratamento com um pantoprazol de 40 mg, em embalagens com 28 comprimidos. Foram orientados a tomar um comprimido 15 a 30 minutos antes do café da manhã, nos próximos 28 dias, e a retornar para a segunda avaliação ao término do tratamento, em jejum de 6 a 8 horas.

SEGUNDA: Inicialmente, o paciente respondeu a questionários diversos: Questionário de sintomas na DRGE (QS-DRGE)(Anexo C), Questionário de sintomas dispépticos (PADYQ)(Anexo D), SF-36 Brasil (Anexo E), Escala de avaliação de ansiedade de Hamilton (HAM-A) (Anexo F), Inventário de sintomas de stress de Lipp para adultos (Anexo G), e Inventário de Depressão de Beck (versão revisada em 1979) (Anexo H). Após o preenchimento dos questionários, amostras de sangue (5 ml) foram coletadas e imediatamente centrifugadas no Laboratório do HSVP, para congelamento e

estocagem do plasma a -20 graus no Setor de Hemoterapia do hospital. Este procedimento foi realizado para eventuais análises de marcadores de inflamação, de estresse oxidativo, e da secreção gástrica. Os pacientes foram submetidos à endoscopia digestiva, como descrito previamente. Na ausência de achados endoscópicos que contraindicassem a interrupção do IBP, o paciente foi randomizado para receber *Spirulina platensis* ou placebo. A randomização foi realizada através de números aleatórios originados pela Farmácia Interna do HSVP e fixados nas embalagens dos medicamentos. Uma lista de números com a designação dos grupos de tratamento foi guardada para revelação no momento da análise dos dados. A dose diária prescrita foi três cápsulas em jejum pela manhã, durante sessenta dias. Os pacientes também receberam um antiácido em suspensão para utilização sob demanda em caso de sintomas dispépticos, até três vezes por dia (5 ml por vez). Na eventualidade de uma recidiva intensa de sintomas dispépticos, não responsiva a antiácido, foi permitido o retorno ao uso de IBPs e a rotulação do paciente com 'rebote dispéptico'. Neste caso, os pacientes foram orientados a fazer contato telefônico com a pesquisadora principal do estudo.

TERCEIRA: Os pacientes responderam novamente aos questionários, seguido da coleta e preparo de amostras de sangue, e realização da segunda endoscopia digestiva alta. Na presença de achados como esofagite de refluxo grau B ou mais, gastrite ou dodenite grau intenso, orientou-se o retorno ao uso de IBP.

3.10. ANÁLISE ESTATÍSTICA

O tamanho da amostra foi estimado em 100 pacientes, considerando-se $\alpha < 5\%$ e $\beta < 20\%$. A magnitude de efeito estimada foi de 50% na recidiva dos sintomas no grupo tratado com *Spirulina*, esperando-se que pelo menos 50% a mais dos pacientes do grupo placebo apresentassem recidiva dos sintomas. Decidiu-se interromper o estudo com 45 pacientes pela observância de efeito sintomático benéfico a favor da *Spirulina platensis* em análise preliminar.

Análise descritiva foi realizada utilizando média (desvio padrão [DP]) e mediana (intervalo interquartil [IIQ]) para as variáveis quantitativas e n (%) para as variáveis categóricas. As comparações entre dados quantitativos foram analisadas com

teste t ou Mann-Whitney, conforme a distribuição dos dados, normal ou anormal, respectivamente. E, para os dados categóricos, as análises comparativas foram feitas através do qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Comparações adicionais entre variáveis categóricas envolveram gráficos de Leosephat e significância determinados pelo teste t de Student.

As análises seguiram o princípio da intenção de tratar, sendo que a magnitude das associações foram estimadas por meio do risco relativo, com intervalo de confiança de 95%.

3.11. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O Comitê de Ética da Universidade de Passo Fundo aprovou o protocolo para realização desta pesquisa (parecer 309/2010; CAAE nº 0176.0.398.000-10). O estudo foi realizado mediante assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido pelos pacientes (Anexo A). Os mesmos foram convidados a participar através de propaganda impressa divulgada em centros médicos da cidade de Passo Fundo e nos consultórios dos pesquisadores.

4. RESULTADOS

4.1. PACIENTES

Um total de 45 pacientes foi recrutado entre novembro de 2010 e fevereiro de 2012. Dois pacientes foram excluídos após a primeira avaliação endoscópica devido à presença de hérnia hiatal deslizante de médio a grande tamanho. As características basais dos demais 43 pacientes, que compuseram a população de estudo, estão mostradas na Tabela 1.

A grande maioria dos pacientes eram mulheres, para a idade usou-se a mediana, todos da raça branca e um quarto dos pacientes eram idosos. A média de peso e o desvio padrão dos participantes foi de $66,4 \pm 10,5$ Kg. A estatura média e o desvio padrão do grupo estudado foi de $161 \pm 6,8$ cm, enquanto que o Índice de Massa Corporal (IMC) médio e o desvio padrão da população estudada foi de $25,7 \pm 4,2$ Kg/m². A infecção pelo *Helicobacter pylori* foi identificada em 13 pacientes. O tempo mediano de uso de IBP foi de 32 meses, variando entre 4 e 96 meses. A maioria dos pacientes (70%) fazia uso de omeprazol, enquanto que os demais usavam pantoprazol. Quanto a DRGE, o escore mediano do QS-DRGE em uso de pantoprazol 40 mg/dia foi 7. Considerando-se o critério sintomas típicos incomodativos (pirose e/ou regurgitação), a DRGE esteve presente em 67% dos pacientes. Quanto a dispepsia, o escore mediano do PADIQ em uso de pantoprazol 40 mg/dia foi 15, dentro de uma amplitude possível de 0 (melhor) e 44 (pior). A maioria dos pacientes (95%) pontuou no escore de dispepsia. No grupo de 43 pacientes, a presença de ansiedade, depressão e estresse foi, respectivamente, 20%, 42% e 51%.

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas da população estudada (n = 43) apresentadas como média (DP), mediana (IIQ) ou n (%).

Característica	Descrição
Mulher	39 (90%)
Idade (anos)	54 (19-70)
Idosos	10 (25%)
Branco	43 (100%)
Peso (kg)	66,4 (10,4)
Altura (cm)	161 (6,8)
IMC (kg/m ²)	25,7 (4,2)
<i>Helicobacter pylori</i> +*	13 (30%)
Uso de IBP (meses)	32 (4-96)
% omeprazol / % pantoprazol	70 / 30
QS-DRGE	7 (4-15)
DRGE**	29 (67%)
QS-PADYQ	15 (6-19)
Dispepsia***	41 (95%)
Escore de ansiedade	13 (6-20)
Ansiedade	9 (20%)
Escore de depressão	6 (3-14)
Depressão	18 (42%)
Estresse	22 (51%)

IMC: Índice de Massa Corporal; QS-DRGE: Questionário de Doença de sintomas de Doença do refluxo Gastroesofágico. QS- PADYQ: questionário de sintomas dispépticos. IBP: inibidor da bomba de prótons.* n = 19. ** Decréscimo de pelo menos 50% no GERD-SQ comparando com o basal. ***Presença de dispepsia de acordo com pontuação ≥ 1 .

O processo de randomização resultou em 25 pacientes para o grupo placebo e 18 pacientes para o grupo Sp. Os dados demográficos e clínicos destes dois grupos estão na Tabela 2.

Tabela 2 - Comparação dos dados demográficos e clínicos basais entre pacientes alocados para *Spirulina* (Sp) ou placebo.

Variável	Sp (n = 18)	Placebo (n = 25)	P
Mulheres, n (%)	16 (89)	23 (92)	0,999
Idade em anos, média ± DP	48 ± 11	52 ± 15	0,187
IMC, média ± DP	26 ± 4,7	25,5 ± 3,8	0,701
Infecção pelo HP, n (%)*	7 (39)	6 (25)	0,531
IBP em meses, mediana (IIQ)	24 (2,7-90)	36 (18-96)	0,216
QS-DRGE, mediana (IIQ)	4 (0-9)	12 (4,5-15)	0,049
DRGE, n (%)**	10 (55)	19 (76)	0,197
QS-PADYQ, mediana (IIQ)	12,5 (4-20)	15 (7,5-19)	0,629
Dispepsia, n (%)***	17 (94)	24 (96)	0,999
Escore de ansiedade, mediana (IIQ)	13 (4,5-20,2)	13 (7-19,5)	0,724
Ansiedade, n (%)	4 (22)	5 (20)	0,999
Escore de depressão	7,5 (2,7-15)	5 (3-14)	0,990
Depressão, n (%)	8 (44)	10 (40)	0,770
Estresse, n (%)	9 (50)	13 (52)	0,897
Perda de seguimento, n (%)	6 (33)	7 (28)	0,747

Hp* não pesquisado em um paciente do grupo placebo; **Presença de DRGE de acordo com a ocorrência de pirose ou regurgitação incomodativos (nota ≥ 2 em qualquer das questões sobre estes sintomas); *Presença de dispepsia de acordo com pontuação ≥ 1 .

Em comparação com o grupo placebo, pacientes que utilizaram Sp não diferiram significativamente em relação a dados demográficos, IMC e a mediana do tempo de uso de IBP. A infecção pelo *Helicobacter pylori* esteve presente em até 39% do grupo Sp e 25% do placebo e sem diferença estatística, em ambos os grupos. O escore do QS-DRGE foi significativamente superior nos pacientes que receberam placebo, enquanto que as demais comparações referentes a DRGE, dispepsia e condições emocionais não diferiram entre os grupos.

De um total de 18 pacientes que receberam Sp, 6 (33%) não concluíram os 2 meses de tratamento: 3 retornaram ao uso regular de IBPs (2 no 1º mês e 1 no 2º mês)

e 3 abandonaram o estudo. A comparação destes 6 pacientes com os 12 que concluíram o estudo não revelou diferenças significativas em relação a idade e sexo. No entanto, o tempo mediano de uso de IBPs foi numericamente maior no grupo que concluiu o estudo (28 vs. 2,5 meses), porém sem atingir significância estatística ($P = 0,107$).

De um total de 25 pacientes que receberam placebo, 7 (28%) não concluíram os 2 meses de tratamento: 3 retornaram ao uso regular de IBP (2 no 1º mês e 1 no 2º mês) e 4 abandonaram o estudo. A comparação destes sete pacientes com os 18 que concluíram o estudo não revelou diferenças significativas em relação a idade e sexo. O tempo mediano de uso de IBP foi numericamente maior no grupo que não concluiu o estudo (48 vs. 36 meses), porém sem atingir significância estatística ($P = 0,528$). A taxa de perda de seguimento, seja pelo retorno ao uso de IBPs ou por abandono não diferiu na comparação dos grupos Sp e placebo.

4.2. DISPEPSIA

Avaliou-se dispepsia pelo escore do PADYQ antes e depois dos tratamentos. Na comparação de pacientes que iniciaram e terminaram o estudo (análise por protocolo, Figura 2), os escores medianos do PADYQ foram significativamente menores após o tratamento com Sp, em relação ao seu basal em 12 pacientes [mediana (IIQ): 16,5 (4,2-23) vs. 6 (2-13,2); $P = 0,026$].

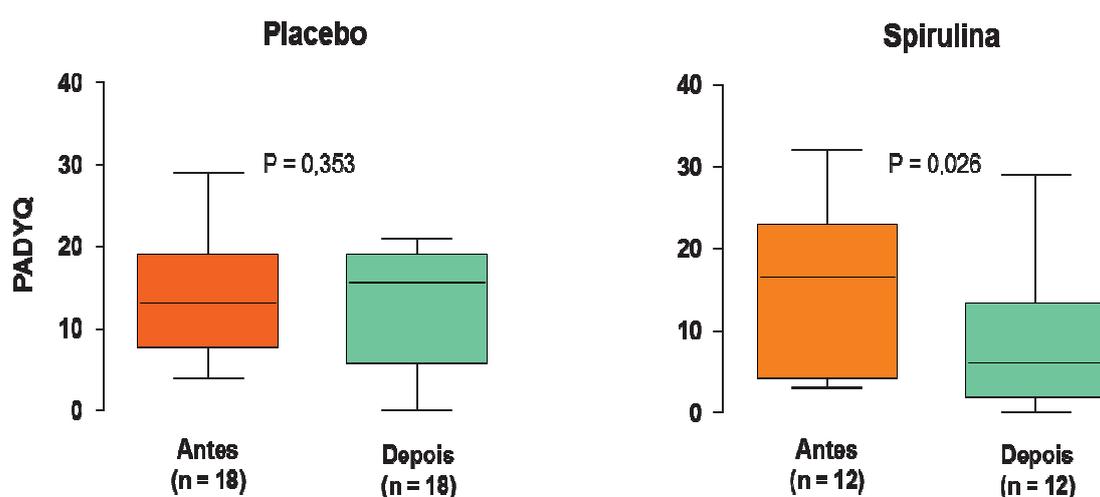


Figura 2 - Gráfico box plot comparando os pacientes que iniciaram e terminaram o estudo, segundo o escore do PADYQ.

O grupo placebo, composto de 18 pacientes, não apresentou mudança significativa antes e depois do tratamento [13 (7,7-19) vs. 15,5 (5,7-19); $P = 0,353$]. Na análise por intenção de tratamento, os pacientes que não retornaram foram considerados como tendo tido o desfecho dispepsia (aparecimento ou persistência de sintomas dispépticos com escore $> 50\%$ do basal). Assim, o desfecho dispepsia ocorreu em 10 entre 18 pacientes que foram tratados com Sp e em 22 entre 25 pacientes que foram tratados com placebo (56% vs. 88%), obtendo-se um risco relativo de 0,63(IC95%: 0,41- 0,98) para Sp. Em outras palavras, 37% do risco de desenvolver ou persistir com dispepsia pode ser evitado com o uso de Sp.

4.3. DRGE

Avaliou-se o escore do QS-DRGE e a presença de DRGE antes e depois dos tratamentos. Na comparação de pacientes que iniciaram e terminaram o estudo (análise por protocolo, Figura 3), os escore medianos do QS-DRGE não diferiram significativamente antes e depois do tratamento tanto no grupo placebo [mediana (IIQ): 8,5 (3,5-16,5) vs. 8,5 (4,2-18); $P = 0,830$] quanto no grupo Sp [5,5 (4-11) vs. 4,5 (1,2-9,5); $P = 0,567$].

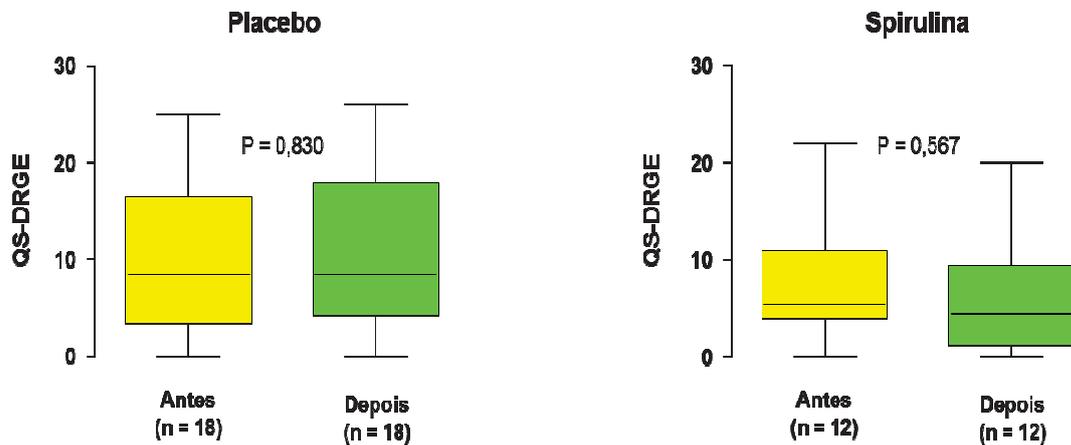


Figura 3 - Gráfico box plot comparando os pacientes que iniciaram e terminaram o estudo, segundo o escore QS-DRGE.

A presença de DRGE antes e depois dos tratamentos também não diferiu nos grupos placebo (66% vs 66%; $P = 0,999$) e Sp (66% vs 58%; $P = 0,999$). Na análise por intenção de tratamento, os pacientes que não retornaram foram considerados como

tendo tido o desfecho DRGE (aparecimento ou persistência de sintomas incomodativos de DRGE). Assim, o desfecho DRGE ocorreu em 13 entre 18 pacientes que receberam Sp e em 19 entre 25 pacientes tratados com placebo (72% vs.76%), obtendo-se um risco relativo de 0,95 (IC95%:0,66-1,36). Em outras palavras, o risco de desenvolver ou persistir com DRGE foi o mesmo entre pacientes tratados com Sp ou placebo.

4.4. ACHADOS ENDOSCÓPICOS

Na Tabela 3 estão os resultados dos pacientes que completaram o estudo.

Tabela 3 - Achados endoscópicos nos pacientes tratados com *Spirulina* (Sp) e placebo (n = 30), apresentados com n (%).

Variável	Sp (n = 12)	Placebo (n = 18)	P
Esofagite de refluxo, n (%)			0,660
Não desenvolveu (0 – 0)	9 (75)	15 (83)	
Desenvolveu (0 – 1)	3 (25)	3 (17)	
Gastrite, n (%)			0,610
Inalterado*	7 (58)	12 (67)	
Melhorou	3 (25)	5 (28)	
Piorou	2 (17)	1 (5)	

*Inalterado significa que não tinha gastrite e não desenvolveu, ou que tinha e persistiu com gastrite.

Nenhum paciente apresentou esofagite de refluxo na primeira endoscopia. Entre 12 pacientes tratados com Sp, 3 (25%) desenvolveram esofagite. Entre 18 pacientes tratados com placebo, 3 (17%) desenvolveram esofagite. Não houve diferença significativa na comparação entre Sp e placebo (P = 0,660). Quando a gastrite endoscópica, pacientes tratados com Sp e aqueles com placebo não diferiram estatisticamente neste quesito. A maioria dos pacientes tratados tanto com Sp (10 em 12) quanto com placebo (17 em 18) tiveram sua mucosa gástrica inalterada ou melhorada.

4.5. ACHADOS HISTOLÓGICOS

Os resultados dos pacientes que completaram o estudo (n = 30) encontram-se na tabela 4.

Tabela 4 - Achados histológicos nos pacientes tratados com *Spirulina* (Sp) e placebo (n = 30), apresentados com n (%)

Variável	Sp (n = 12)	Placebo (n = 18)	P
Presença de inflamação, n (%)			0,400
Inalterado	9 (75)	16 (89)	
Melhorou	2 (17)	2 (11)	
Piorou	1 (8)	0 (0)	
Intensidade de inflamação, n (%)			0,887
Inalterado*	9 (75)	12 (67)	
Melhorou	2 (17)	4 (22)	
Piorou	1 (8)	2 (11)	

*Inalterado significa que a intensidade da gastrite, se presente, permaneceu a mesma.

Em relação a presença de inflamação, a maioria dos pacientes tratados tanto com Sp (11 em 12) quanto com placebo (18 em 18) apresentaram inflamação resolvida ou inalterada. Apenas um paciente tratado com Sp desenvolveu inflamação. Quanto a intensidade da inflamação na mucosa gástrica. Apenas 1 entre 12 pacientes tratados com Sp e 2 entre 18 pacientes tratados com placebo apresentaram inflamação mais intensa após os tratamentos, em comparação ao exame de base. Nenhuma diferença estatística foi detectada nas comparações supracitadas.

A biópsia de fragmentos do estômago revelou que 13 pacientes (30%) dos 43 estudados apresentaram *Helicobacter pylori* (Tabela 2). No grupo Sp composto por 18 pacientes, 7 deles (39%) tiveram resultado positivo para *H. pylori*. Em relação aos 25 pacientes que usaram placebo, 6 (25%) tiveram resultado positivo para *H. pylori* (Tabela 2).

Tabela 5 - Escores do SF-36 Brasil classificados por grupos de tratamento (Sp e placebo), comparando-se antes e depois da intervenção (n = 30).

Domínios	Sp		P	Placebo		P
	Antes	Depois		Antes	Depois	
Escore global	68,1 (20,5)	72,4 (19,2)	0,583‡	67 (19,2)	75,3 (15,1)	0,076‡
Capacidade funcional	73,6 (27,6)	75 (30,6)	0,233‡	73,04 (25,7)	80,3 (22,5)	0,091‡
Limitação por aspectos físicos	73,6 (36,8)	77,1 (34,5)	0,414‡	62,00 (40,9)	81,9 (32)	0,128‡
Limitação por aspectos emocionais	61,1 (36,6)	69,4 (38,8)	1,000‡	64 (42,9)	81,5 (28,5)	0,256‡
Vitalidade (Fadiga)	61,1 (21,9)	67,9 (19,8)	0,139*	63,4 (17,8)	65,8 (17,3)	0,714*
Saúde mental (Bem estar)	61,3 (21,4)	67,7 (14,6)	0,103*	61,9 (18,3)	66,7 (13,5)	0,714*
Aspectos sociais	73,6 (21,8)	80,2 (22,9)	0,319‡	74,5 (25,1)	77,9 (22,2)	0,504‡
Dor	72,2 (23,3)	71 (23)	0,892*	62,8 (24,6)	72,9 (17,2)	0,154*
Estado geral de saúde	66,1 (24,2)	73,7 (19,3)	0,107*	68,2 (23,6)	73,4 (13)	0,517*

**Teste t de Student para amostras pareadas; ‡Wilcoxon para amostras pareadas.*

Tabela 6 - Escores do SF-36 Brasil classificados antes e depois da intervenção comparando os grupos Sp e placebo (n = 30).

DOMÍNIOS	Antes do tratamento		p	Depois do tratamento		p
	<i>Spirulina</i>	Placebo		<i>Spirulina</i>	Placebo	
Escore global	68,1 (20,5)	67 (19,2)	0,694‡	72,4 (19,2)	75,3 (15,1)	0,856‡
Capacidade funcional	73,6 (27,6)	73 (25,7)	0,710‡	75,0 (30,6)	80,3 (22,5)	0,781‡
Limitação por aspectos físicos	73,6 (36,8)	62 (40,9)	0,410‡	77,1 (34,5)	81,9 (32)	0,528‡
Limitação por aspectos emocionais	61,1 (36,6)	64 (42,9)	0,611‡	69,4 (38,8)	81,5 (28,5)	0,421‡
Vitalidade (Fadiga)	61,1 (21,9)	63,4 (17,8)	0,708*	67,9 (19,8)	65,8 (17,3)	0,763*
Saúde mental (Bem estar)	61,3 (21,4)	61,9 (18,3)	0,924*	67,7 (14,6)	66,7 (13,5)	0,849*
Aspectos sociais	73,6 (21,8)	74,5 (25,1)	0,743‡	80,2 (22,9)	77,9 (22,2)	0,692‡
Dor	72,2 (23,3)	62,8 (24,6)	0,213*	71 (23)	72,9 (17,2)	0,804*
Estado geral de saúde	66,1 (24,2)	68,2 (23,6)	0,780*	73,7 (19,3)	73,4 (13)	0,952*

* *Teste t para amostras independentes*; ‡ *Mann-Whitney*.

Conforme as tabelas 5 e 6 as análises das respostas dos pacientes no questionário SF- 36 para avaliar a qualidade de vida, não houve significância estatística se comparar antes e depois do tratamento com placebo ou Sp não revelaram significância estatística.

5. DISCUSSÃO

O envelhecimento traz consigo diversas demandas para a manutenção da saúde, como o uso de medicamentos para prevenção ou tratamento de doenças agudas e crônicas inerentes a esta etapa da vida. Entidades prevalentes como doenças cardiovasculares, diabete melito, doenças psiquiátricas e ósteo-musculares frequentemente necessitam do uso de um ou mais fármacos, o que torna o fenômeno da polifarmácia uma condição comum no idoso. Doenças gastrointestinais também são prevelentes nessa população, em especial as doenças ácido-relacionadas, como DRGE,

gastrites e úlcera péptica. Por este motivo, é fato comum o atendimento de idosos em uso de medicamentos ácido supressores, como os IBPs. Na verdade, apesar de não dispormos de dados epidemiológicos regionais, boa parte das pessoas de idade atendidas em nível ambulatorial ou hospitalar faz uso crônico de IBPs. Em corcondância a esta observação empírica, estudo americano estima que 5% da população mundial esteja em uso regular destes fármacos². Além disso, metade desses usuários o faz sem indicação formal, agregando custos e potenciais riscos. O uso abusivo de IBPs pode ser explicado por uma combinação de circunstâncias: alta efetividade no controle de sintomas dispépticos em função da supressão potente da secreção ácida pelo estômago; fácil acesso ao fármaco, cujo sal mais frequentemente prescrito (omeprazol) é disponível gratuitamente em farmácias do Sistema Único de Saúde; indicação equivocada de uso, tanto por médicos, balconistas de farmácias e até mesmo leigos; e o fenômeno da dependência, explicado pela adaptação fisiológica gástrica resultando em hipersecreção ácida de rebote após a interrupção do fármaco². É válido lembrar que os IBPs são drogas efetivas e eficientes quando usadas de forma criteriosa e com acompanhamento médico. Pacientes portadores de DRGE onde o refluxo ácido é responsável pelos sintomas ou pelas lesões teciduais costumam apresentar benefício indubitável com o uso de IBPs⁵⁹. Usuários crônicos de AINES e portadores de úlcera péptica também preenchem critérios para o uso destes fármacos, seja temporariamente ou indefinidamente⁶⁰. No entanto, indivíduos com queixas dispépticas não investigadas, ou portadores de pirose funcional, ou mesmo aqueles com queixas abdominais não ácido-relacionadas frequentemente iniciam o uso de IBPs de forma equivocada, sujeitando-se ao risco da dependência.

O uso desnecessário de IBPs, especialmente em longo prazo, pode trazer consequências para os consumidores destes medicamentos. Vários estudos recentes têm relatado riscos potenciais relacionados ao uso crônico de IBPs, tais como pneumonia adquirida da comunidade²³, hipomagnesemia²⁷, hipovitaminose de B12, interações medicamentosas³¹ e osteoporose¹⁹. Esta última pode resultar em risco aumentado de fraturas, particularmente na velhice^{6, 61}. Assim, estudos para conscientizar profissionais da área de saúde sobre o uso abusivo desta categoria de fármacos, bem como a descoberta de alternativas para aliviar os sintomas de rebote que podem ocorrer na

retirada destes medicamentos são ferramentas úteis para evitar problemas no avanço da idade.

A recente identificação deste fenômeno tem forçado o desenvolvimento de medidas para possibilitar a interrupção do uso crônico de IBPs sem sofrimento. A literatura ainda é escassa neste assunto. Na prática clínica, tem sido tentado redução gradual de dose, substituição por medicamentos ácido-supressores menos potentes, como bloqueadores H₂, e uso de antiácidos sob demanda. A disponibilidade de um fármaco comprovadamente seguro e com efeito analgésico poderia ser útil para abreviar e atenuar os sintomas que ocorrem na retirada de IBPs. Um candidato a esta função seria a Sp, considerada um nutracêutico seguro e comprovadamente eficaz em diversas doenças que incluam inflamação e estresse oxidativo em sua fisiopatologia³⁸. Um potencial benefício com o uso de Sp poderia ser observado nos 2 meses seguintes à interrupção de IBPs, período este considerado crítico quanto à ocorrência de sintomas de rebote. Um benefício poderia ser esperado tanto para desfechos primordiais, como a redução de sintomas de dispepsia e refluxo, quanto para desfechos secundários, como achados endoscópicos e histológicos no estômago. A confirmação de benefício da Sp em desfechos primordiais no contexto da suspensão do uso crônico de IBPs poderia ser acompanhada de melhora na qualidade de vida relacionada à saúde, elevando o impacto clínico desta nova terapêutica. Tivemos como objetivo principal avaliar se o uso de *Spirulina platensis* é benéfico na suspensão do uso crônico de IBPs.

Para responder a esta pergunta, decidimos executar um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado contra placebo, no qual usuários crônicos de IBPs da nossa região foram identificados e convidados a participar. Após assinatura de TCLE, foram orientados a utilizar um IBP padronizado por 28 dias (pantoprazol em dose convencional), para uniformizar o efeito do fármaco nessa população. Ao final deste período, todos os pacientes foram entrevistados para obtenção de escores de sintomas, qualidade de vida, estados emocionais e achados endoscópicos e histológicos. Decidiu-se também avaliar a qualidade de vida, utilizando-se um escore genérico reconhecido mundialmente e validado para a nossa língua. Os pacientes foram então sorteados para receber Sp ou placebo por 2 meses, permitindo-se o uso de antiácidos conforme a ocorrência de sintomas ácido-relacionados. Permitiu-se também o retorno ao uso de IBPs a qualquer momento, na dependência da falha de controle sintomático

com antiácidos. Ao final de 2 meses, repetiu-se as avaliações, permitindo o fechamento de dados para análise dos desfechos do presente estudo.

Os principais achados do nosso estudo foram: (1) O uso de Sp apresentou benefício na atenuação de sintomas dispépticos, em comparação com o placebo; (2) O uso de Sp apresentou efeito semelhante ao placebo em relação aos sintomas de DRGE, para os quais não houve benefício com nenhum dos tratamentos; (3) Aproximadamente 1/3 dos pacientes abandonou o estudo após a interrupção do IBP, com fração semelhante entre grupos Sp e placebo, sugerindo que o fenômeno de rebote sintomático é realidade também na nossa população; (4) Apesar dos achados endoscópicos e histológicos não diferirem entre os grupos de tratamento, a maioria dos participantes não desenvolveu lesões esofagógicas ácido-relacionadas; (5) A qualidade de vida medida pelo SF-36 Brasil apresentou melhora numérica ao final do tratamento em ambos os grupos, em domínios específicos, porém sem atingir significância estatística.

Em relação à dispepsia observamos que o grupo de pacientes tratados com Sp apresentou uma melhora dos sintomas quando comparados aos pacientes tratados com placebo. Considerando-se que o estudo envolveu randomização de pacientes e cegamento das aferições, presume-se que este efeito benéfico seja resultante da ação da Sp. O método utilizado para avaliar dispepsia foi o questionário PADYQ, desenvolvido e validado em pacientes gaúchos portadores de dispepsia não ulcerosa⁴⁹. O questionário foi aplicado sempre pelo mesmo examinador, em condições padronizadas, e em pacientes com boa capacidade de compreensão. Em termos numéricos, o escore de dispepsia reduziu em 64% após tratamento com Sp, enquanto que os pacientes tratados com placebo apresentaram uma piora sintomática na magnitude de 20%. Quando analisado do ponto de vista categórico (desfecho dispepsia: sim/não), o risco relativo calculado em favor da Sp foi de 0,63. Em outras palavras, a incidência do desfecho dispepsia nos tratados com Sp foi de 56%, enquanto que a incidência do referido desfecho nos pacientes tratados com placebo foi de 88%, resultando em uma redução de risco absoluto de 32%. O cálculo do número necessário para tratar resultou em 3, indicando que é necessário tratar 3 pacientes com Sp por 2 meses para evitar um desfecho comparado ao uso de placebo no mesmo período. Até nosso conhecimento, este estudo é pioneiro nos seguintes aspectos: (1) primeiro ensaio clínico testando algum

produto para beneficiar pacientes na interrupção do uso crônico de IBPs; (2) primeiro estudo utilizando Sp para doenças ácido-relacionadas.

O mecanismo pelo qual a Sp alivia sintomas dispépticos no cenário em que foi testada merece considerações. Primeiramente, salienta-se que os sintomas dispépticos de rebote que ocorrem após interrupção do uso crônico de IBPs têm como condição subjacente um aumento transitório da capacidade de secreção ácido-péptica pelas células parietais da mucosa oxíntica, presente no fundo e no corpo gástrico². Este fenômeno é fruto da hiperplasia das células parietais que ocorre durante o uso de IBPs, em detrimento do efeito trófico da gastrina, produzida em maior quantidade pelas células G do antro em resposta ao aumento sustentado do pH da luz gástrica. A hipersecreção ácida de rebote pode romper o equilíbrio que existe entre o ambiente ácido gástrico e os mecanismos de proteção do estômago, em particular a camada de muco e bicarbonato que recobre o epitélio gástrico⁶². Apesar de especulativo, presume-se que a Sp poderia estimular os mecanismos de proteção gástrica, não permitindo que uma maior acidificação da luz do estômago atingisse a superfície epitelial, causando danos a mucosa. Outras possibilidades seriam um efeito direto da Sp nas células parietais, reduzindo a capacidade de secreção ácida, ou dessensibilização das terminações nervosas do estômago, evitando o envio de sinais nervosos de dor para o sistema nervoso central. Por último, não é possível descartar um efeito tópico benéfico da Sp na mucosa gástrica. Estudos adicionais são necessários para testar tais potenciais mecanismos.

Diferente do benefício da Sp na dispepsia, o presente estudo não mostrou superioridade da mesma frente ao placebo no que tange a redução de sintomas de DRGE. Na análise por protocolo, os escores de DRGE permaneceram inalterados após o uso de placebo, e reduziram quase 20% com a Sp, porém sem significância estatística. Quando analisado pelo método de intenção de tratamento, o desfecho DRGE ocorreu na maioria dos pacientes de ambos os grupos (aproximadamente $\frac{3}{4}$ dos pacientes), resultando em um risco relativo próximo de 1, ou seja, efeitos quase idênticos na comparação entre Sp e placebo. Não é possível afastar o erro tipo II, considerando-se a amostra limitada de pacientes, onde a ausência de benefício de um tratamento versus seu comparativo pode dever-se pelo poder limitado do estudo.

Aproximadamente 1/3 dos pacientes abandonou o estudo após a interrupção do IBP, com fração semelhante entre grupos Sp e placebo, sugerindo que o fenômeno de rebote sintomático é realidade também na nossa população. De um total de 18 pacientes que receberam Sp, 33% não concluíram o tratamento. Metade deles retornou ao uso de IBPs, enquanto que a outra metade abandonou o estudo. Entre 25 pacientes que receberam placebo, 28% não concluíram o tratamento, ou por retorno ao uso de IBPs ou por abandono. O retorno ao uso de IBP sugere o rebote ácido, podendo este fenômeno estar combinado ao agravamento da condição subjacente à dispepsia/DRGE. Apesar de terem informado o ocorrido por contato telefônico, estes pacientes não retornaram para reavaliação clínica ou endoscópica, impossibilitando o esclarecimento do motivo do retorno ao uso de IBPs. Dentre os pacientes que abandonaram o estudo, também não foi possível esclarecer o motivo do abandono. Contudo, é possível que este tenha acontecido por sintomas de rebote e retorno ao uso do tratamento com IBPs.

Os achados endoscópicos referentes ao esôfago e ao segmento gastroduodenal foram de certa forma surpreendentes. Isto porque a maioria dos pacientes não desenvolveu lesões por refluxo na mucosa esofágica ou piorou suas lesões pépticas gastroduodenais preexistentes. Nenhum caso de esofagite intensa ou úlcera gastroduodenal foi detectado após uso tanto de Sp quanto de placebo. No entanto, resultados semelhantes entre os grupos de tratamento podem dever-se ao tamanho limitado da amostra. Esta observação sugere que os sintomas de rebote, nesta condição, ocorrem mais por hipersensibilidade visceral do que por lesão orgânica ao nível do trato gastrointestinal alto.

De forma semelhante aos achados endoscópicos, os resultados da análise histológica revelaram que a maioria dos pacientes não apresentou piora significativa em termos de inflamação gástrica após uso de Sp ou placebo. Este achado reforça a hipótese supracitada de que um fenômeno de hipersensibilidade visceral pode mediar os sintomas de rebote após suspensão do uso crônico de IBPs, em detrimento do recrudescimento de lesões orgânicas. Além disto, estes achados sugerem que os pacientes selecionados para esta pesquisa de fato não eram portadores de lesões pépticas graves no passado, condição esta que não justifica o uso crônico de IBPs. Em relação a presença de *Helicobacter pylori* não houve diferença numérica significativa entre os pacientes dos dois grupos estudados tendo por base seus exames iniciais.

Os resultados obtidos com o questionário SF- 36 para avaliar a qualidade de vida dos participantes da pesquisa após o tratamento com placebo ou Sp não revelaram significância estatística.

Os achados deste estudo têm alta relevância clínica. Primeiramente, sugere que a Sp possa ser uma alternativa acessível, segura e eficaz para pacientes dispépticos que tentam a interrupção do uso crônico de IBPs. Estudos adicionais, com tamanhos amostrais maiores, talvez sejam ainda necessários antes de assumir esta conduta na prática clínica. Em segundo lugar, boa parte dos usuários crônicos de IBPs são capazes de interromper o uso destes por pelo menos dois meses, com sofrimento atenuado se tratados com Sp. No entanto, é desconhecido se esses pacientes serão capazes de permanecer sem IBPs em longo prazo, sugerindo a necessidade de estudos com maior seguimento. Em terceiro lugar, o não desenvolvimento de lesões orgânicas importantes no trato gastrointestinal alto e o excelente perfil de segurança da Sp torna esta conduta bastante atraente, o que deverá estimular a realização de estudos adicionais. Finalmente, a descoberta de uma conduta terapêutica para esta condição, como aqui demonstrado pelo uso de Sp, pode trazer benefício para pessoas usuárias de IBPs no curso do envelhecimento, no sentido de reduzir o risco de efeitos colaterais associados a estas drogas, como fraturas, pneumonias e distúrbios eletrolíticos, como clama a literatura⁶².

Há de ser ressaltada a presença de limitações em nosso estudo. O tamanho amostral limitado impediu um poder adequado para identificar ausência de diferenças entre os grupos de tratamento, particularmente em relação aos sintomas de DRGE, achados endoscópicos/histológicos e qualidade de vida. Mesmo assim, um efeito benéfico da Sp foi indicado para os sintomas dispépticos, indicando que este nutracêutico possa tornar-se uma terapêutica neste cenário. Outra limitação foi a taxa de perda de seguimento, de aproximadamente 30%, o que é considerada substancial para um ensaio clínico. Esta perda foi contornada pela análise de intenção de tratamento, o que torna inquestionável o efeito benéfico demonstrado para a Sp. Estudos adicionais são necessários para confirmar nossos achados.

6. CONCLUSÕES

Ao testar o efeito analgésico e antiinflamatório da *Spirulina platensis*, considerada um nutracêutico, comprovamos sua eficácia no alívio de sintomas dispépticos, por consequência favorece a retirada de IBPs, pois ameniza o efeito de rebote ácido em pacientes que fazem uso crônico destes medicamentos. Estudos adicionais, com amostras maiores, são necessários para definir o efeito da Sp nos sintomas de DRGE, pois não houve benefício em comparação ao placebo. Os achados endoscópicos e histológicos não diferiram entre os grupos de tratamento. A qualidade de vida medida pelo SF- 36 apresentou melhora numérica, porém sem atingir significância estatística.

Devido ao seu perfil de segurança e pelo seu efeito benéfico aqui demonstrado, a *Spirulina platensis* é uma forte candidata a ser reconhecida como uma terapêutica de aplicação em massa nesta condição de interrupção de IBPs.

ANEXOS

Anexo A. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado (a) para participar da pesquisa intitulada “*Efeito da Spirulinaplatensis nos sintomas dispépticos após suspensão do uso crônico de inibidores da bomba protônica*”, realizada pelos pesquisadores Fernando Fornari, Telma Elita Bertolin, Cassiano Mateus Forcelini, Andréia Terezinha Maia Gronevalt, Daniel Marcolin e Júlio Stobbe, vinculados à Universidade de Passo Fundo.

Você foi escolhido (a) por apresentar sintomas dispépticos, ou seja, desconforto na boca do estômago (geralmente após as refeições).

Sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com os pesquisadores, com a entidade com a qual está vinculado (a) ou para o seu atendimento e tratamento.

O objetivo desta pesquisa é avaliar o efeito da alga *Spirulinaplatensis* nos sintomas dispépticos em adultos, após suspensão do uso crônico de medicamentos como omeprazol e similares (pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol e esomeprazol) sem indicação precisa, ou seja, sem uma causa que necessariamente justifique o uso destes medicamentos.

A justificativa do estudo é, resumidamente, a seguinte: muitas pessoas usam medicamentos como omeprazol e similares para tratamento de sintomas diversos, como azia, dor de estômago, má digestão, saciedade precoce. Está relatado que grande parte destas pessoas tem uma abstinência ao uso destes medicamentos, ou seja, sentem falta do medicamento após suspender o uso, mesmo que não precisem mais, como se fosse uma dependência. Esse fenômeno não tem um tratamento adequado definido. A *Spirulinaplatensis* é um composto natural muito utilizado como complemento alimentar em alguns países do mundo, e que tem sido pesquisado pelo seu efeito analgésico e anti-inflamatório. Devido a estas propriedades, poderia ser utilizada no tratamento da dispepsia após suspensão do uso de omeprazol e similares.

O estudo consiste basicamente na suspensão de inibidores da bomba protônica (omeprazol e similares) usados para tratamento de pacientes com dispepsia, seguido pelo uso da *Spirulina platensis* ou placebo por dois meses. A *Spirulina platensis* será administrada na forma de 3 cápsulas por dia, de forma idêntica ao placebo (substância sem qualquer efeito no organismo). O objetivo é comparar a *Spirulina platensis* ao placebo no tratamento dos sintomas dispépticos pós-retirada de inibidores da bomba protônica. Caso concorde em participar do estudo, você será sorteado (a) para receber *Spirulina platensis* ou placebo, por dois meses.

Também fazem parte do estudo avaliações periódicas com médico gastroenterologista (Dr. Fernando Fornari): antes de suspender inibidores da bomba protônica. Na primeira avaliação o médico vai definir se de fato você tem critérios para ser incluído no estudo.

Como o objetivo é avaliar a *Spirulina platensis* em sintomas dispépticos, torna-se necessário excluir doenças mais graves como úlcera de estômago ou duodeno, câncer de estômago ou esôfago e esofagite erosiva. Para isso, na primeira avaliação está incluído o procedimento de endoscopia digestiva alta para avaliar a possibilidade destas doenças mais graves. A endoscopia será de forma tradicional, com uso de anestésico na garganta, além de injeção de sedativo na veia. Você também deverá responder a alguns questionários para avaliar sintomas dispépticos, depressivos, de ansiedade e estresse e sobre qualidade de vida. Ao final do tratamento um novo exame endoscópico será realizado, a fim de verificar o aparecimento de lesões no esôfago, estômago ou duodeno após a retirada do omeprazol.

Além das situações mais graves como úlcera, câncer e esofagite erosiva que serão investigadas pela endoscopia, você não poderá participar do estudo caso esteja usando omeprazol ou similares para evitar úlcera causada pelo uso diário de antiinflamatórios ou corticoides.

Ao participar, os riscos para você serão mínimos. Não há relatos de efeitos adversos importantes associados à *Spirulina platensis*. O placebo é destituído de qualquer efeito. Você poderá sentir leve desconforto na garganta após realizar a endoscopia digestiva alta, mas isto é raro tendo em vista que é usado anestésico local na hora da endoscopia. Você não sentirá dor para fazer as biópsias da pele que reveste o estômago durante as endoscopias.

Você poderá ser beneficiado (a) pela pesquisa no sentido de interromper uma medicação de uso desnecessário. Você também estará ajudando a entender se o uso de

omeprazol e similares em pessoas que sentem dispepsia, especialmente após a retirada de medicamentos.

Um remédio líquido composto de anti-ácido será fornecido pelos pesquisadores para seu uso em caso de sintomas dispépticos, até três vezes por dia. Ou seja, esteja você tomando *Spirulina platensis* ou placebo, você terá a possibilidade de usar anti-ácidos para o alívio de sintomas dispépticos. Caso estes anti-ácidos não sejam suficientes para controlar seus sintomas, você estará livre para retornar ao uso de omeprazol e similares caso queira, saindo do estudo.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais, isto é, só os pesquisadores saberão o que foi respondido e o seu nome não será divulgado em nenhum momento, sendo mantido sigilo sobre sua participação. As suas respostas não serão divulgadas de modo que permitam a sua identificação.

Você não será recompensado (a) financeiramente pela sua participação. Ao assinar este documento, você estará concordando em participar da pesquisa e que entendeu os objetivos, riscos e benefícios da sua participação e todas as informações que lhe foram prestadas pelos pesquisadores. Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço dos pesquisadores, podendo tirar suas dúvidas sobre a pesquisa e sua participação, a qualquer momento.

Em caso de algum efeito adverso (colateral) você terá assistência, em qualquer momento, pelos médicos Fernando Fornari, Cassiano Forcelini, Daniel Marcolin e Júlio Stobbe, dentro do ambiente do Hospital São Vicente de Paulo.

Os custos de seu deslocamento até o local da pesquisa (Hospital São Vicente de Paulo) serão cobertos pelos pesquisadores.

Pesquisadores:

Nome _____

Assinatura _____

Telefone _____

Nome _____

Assinatura _____

Telefone _____

Participante:

Nome _____

Assinatura _____

O presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi elaborado de acordo com a Res. CNS 196/96 e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Passo Fundo.

O participante pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Passo Fundo pelo telefone (0xx54) 3316-8370.

Anexo B. Protocolo Padronizado de Registro de Datos



Protocolo Padronizado de Registro de Dados

Efeito da *Spirulina platensis* nos sintomas dispépticos após suspensão do uso crônico de inibidores da bomba protônica

Dados gerais

1. Nº do paciente:

2. NOME:

3. DATA DE NASCIMENTO:

IDADE:

Critério de inclusão: () Entre 18 e 70 anos

4. SEXO:

5. TELEFONES DE CONTATO:

6. ENDEREÇO:

7. E-MAIL:

8. OCUPAÇÃO:

9. ESCOLARIDADE:

Critério de exclusão: () Analfabetismo

Dados clínicos

1. IBP EM USO:

2. TEMPO DE USO:

Critério de inclusão: () Uso regular pelo menos nos últimos 2 meses

3. MOTIVO DO USO:

4. DOENÇAS CONCOMITANTES:

Critérios de exclusão: () Úlcera

() Esofagite

() Sangramento digestivo

() Cirurgia gastroesofágica

() Câncer gastroesofágica

() Doença clínica descompensada (aguda/crônica)

5. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES:

Critérios de exclusão: () AAS (Aspirina, Somalgin)

() Anti-inflamatórios

- Corticosteroides
6. PESO:
7. ALTURA:
8. RESULTADO DA ENDOSCOPIA PRÉVIA:

1ª Entrevista (recrutamento)

1. Data:
2. *Critério de inclusão:* Assinou termo de consentimento livre e esclarecido

2ª Entrevista (1ª endoscopia)

1. Preenchimento dos questionários
2. Número do exame:
3. Data:
4. Peso:
5. Usou regularmente o IBP oferecido nos últimos 28 dias?
6. Iniciou algum fármaco novo?
7. Algum problema de saúde novo?
8. Achados endoscópicos Normal
- Esofagite Grau:
- Barrett
- Hérnia hiatal cm:
- Gastrite.....
- Úlcera.....
- Outro.....
9. Colheu amostra de sangue?
10. Plasma separado?
11. Plasma congelado/armazenado?

3ª Entrevista (2ª endoscopia)

1. Número do exame:
2. Data:

3. Peso:

4. Usou regularmente o fármaco oferecido nos últimos 60 dias?

5. Iniciou algum fármaco novo?]

6. Algum problema de saúde novo?

7. Achados endoscópicos () Normal

() Esofagite Grau:

() Barrett

() Hérnia hiatal cm:

() Gastrite.....

() Úlcera.....

() Outro.....

8. Colheu amostra de sangue?

9. Plasma separado?

10. Plasma congelado/armazenado?

Anexo C. Questionário de Sintomas na DRGE (modificado)

Questionário de sintomas na DRGE (modificado)

Nome: _____ Data: _____

Para **cada pergunta** marque um **X** no número que achar mais parecido com os seus sintomas, de acordo com o que você sentiu nas **últimas 2 semanas**. O significado dos números é:

0 : não sinto.

1 : sinto mas não me incomoda.

2 : sinto e me incomoda, mas não todos os dias.

3 : sinto e me incomoda todos os dias.

4 : sinto e isto atrapalha o que eu faço durante o dia.

5 : sinto e os sintomas são muito ruins (não me deixam fazer nada).

Perguntas:						
1) quanto o incomoda a sua azia?	0	1	2	3	4	5
2) sente azia quando está deitado?	0	1	2	3	4	5
3) sente azia quando está em pé?	0	1	2	3	4	5
4) sente azia após as refeições?	0	1	2	3	4	5
5) a azia altera seus hábitos de alimentação?	0	1	2	3	4	5
6) a azia acorda você durante o sono?	0	1	2	3	4	5
7) você sente dificuldade para engolir?	0	1	2	3	4	5
8) você sente dor ao engolir?	0	1	2	3	4	5
9) volta líquido ou alimento do estômago em direção à boca?	0	1	2	3	4	5
10) se você precisa tomar remédios, isto atrapalha o seu dia-a-dia?	0	1	2	3	4	5
11) Qual o grau de satisfação você diria que está com a sua situação atual?	Muito satisfeito	satisfeito	neutro	insatisfeito	Muito insatisfeito	incapacitado

Anexo D. Questionário de Sintomas Dispépticos (PADYQ)

Questionário de sintomas dispépticos (PADYQ)

Com relação aos últimos 30 dias:

Dor

Qual a intensidade da dor abdominal (superior) na maioria dos dias neste período?

0. Ausente
1. Muito leve
2. Leve
3. Moderada
4. Forte
5. Muito forte

Qual a duração da dor na maioria dos dias neste período?

0. Não se aplica
1. Alguns minutos (menos que 30 minutos)
2. Menor que 2 horas
3. Maior que 2 horas

Com que frequência o Sr./Sra. apresentou dor abdominal nos últimos 30 dias

0. Não se aplica
1. Raramente
2. 1 a 2 dias/semana
3. Quase diariamente
4. Diariamente

Score total dor _____ (máximo 12 pontos)

Náuseas / vômitos

Qual a intensidade das náuseas na maioria dos dias deste período?

0. Ausente
1. Muito leve
2. Leve
3. Moderada
4. Forte
5. Muito forte

Qual a duração aproximada da maioria dos episódios de náusea?

0. Não se aplica
1. Alguns minutos (menos que 30 minutos)
2. Menor que 2 horas
3. Maior que 2 horas

Com que frequência o Sr./Sra. apresentou náuseas nos últimos 30 dias?

0. Não se aplica
1. Raramente
2. 1 a 2 dias/semana
3. Quase diariamente
4. Diariamente

Com que frequência o Sr./Sra. apresentou vômitos nos últimos 30 dias?

0. Não se aplica
1. Raramente
2. 1 a 2 dias/semana
3. Quase diariamente
4. Diariamente

Score total dor _____ (máximo 16 pontos)

Distensão / saciedade

Qual a intensidade da sensação de distensão (“estufamento/inchaço”) nos últimos 30 dias?

0. Ausente
1. Muito leve
2. Leve
3. Moderada
4. Forte
5. Muito forte

Qual a duração destes episódios nestes períodos?

0. Não se aplica
1. Alguns minutos (menos que 30 minutos)
2. Menor que 2 horas
3. Maior que 2 horas

Com que frequência o Sr./Sra. apresentou esses episódios de distensão/inchaço no abdômen superior nos últimos 30 dias?

0. Não se aplica
1. Raramente
2. 1 a 2 dias/semana
3. Quase diariamente
4. Diariamente

Com que frequência o Sr./Sra. apresentou sensação de estar com o estômago cheio logo após começar a comer, nos últimos 30 dias?

0. Sem saciedade precoce
1. Raramente
2. 1 a 2 dias/semana
3. Quase diariamente
4. Diariamente

Score total distensão/saciedade _____ (máximo 16 pontos)

Pontuação total dos sintomas dispépticos _____ (máximo 44 pontos)

Anexo E. Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida SF-36

Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida SF-36

QUESTÕES

1- Em geral você diria que sua saúde é: Excelente (5.0); Muito Boa (4.4); Boa (3.4); Ruim (2.0) ;Muito Ruim(1.0)

2- Comparada há um ano, como você classificaria sua saúde em geral, agora? Muito Melhor (1); Um Pouco Melhor (2); Quase a Mesma (3); Um Pouco Pior (4); Muito Pior (5)

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. De acordo com a sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, muita dificuldade	Sim, um pouco de dificuldade	Sem dificuldade
a) Atividades vigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes intensos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 Km	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas no seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades?	1	2
d) Teve dificuldade de executar seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra)?	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que dedicava-se ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo? De forma nenhuma(5); Ligeiramente(4); Moderadamente(3); Bastante(2); Extremamente (1)

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas? Nenhuma (6.0); Muito Leve (5.4); Leve (4.2); Moderada (3.1); Grave (2.0); Muito Grave (1.0)

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)? De maneira alguma (1); Um pouco (2); Moderadamente (3); Bastante (4); Extremamente (5)

9- Para cada questão abaixo, por favor dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Sempre	A maior parte do tempo	Boa parte do tempo	As vezes	Poucas vezes	Nunca
a) Por quanto tempo você se sente cheio de vigor, força, e animado?	6	5	4	4	2	1
b) Por quanto tempo se sente nervosa(o)?	1	2	3	4	5	6
c) Por quanto tempo se sente tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Por quanto tempo se sente calmo ou tranqüilo?	6	5	4	4	2	1
e) Por quanto tempo se sente com muita energia?	6	5	4	4	2	1

f) Por quanto tempo se sente desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Por quanto tempo se sente esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Por quanto tempo se sente uma pessoa feliz?	6	5	4	4	2	1
i) Por quanto tempo se sente cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, por quanto tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram em suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)? **Sempre (1); A maior parte do tempo (2); Boa parte do tempo (3); Poucas vezes (4); Nunca (5)**

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheça	5	4	3	2	1
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	5	4	3	2	1

Anexo F. Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton (HAM-A)

Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton (HAM-A)

- 0 = ausente
- 1 = intensidade leve
- 2 = intensidade média
- 3 = intensidade forte
- 4 = intensidade máxima

1. Humor Ansioso

Inquietação, temor ao pior, apreensão quanto ao presente ou futuro, maus pressentimentos, irritabilidade.

2. Tensão

Sensação de tensão, fadiga, reações de sobressalto, choro fácil, tremores, sensação de cansaço, incapacidade de relaxar, agitação.

3. Medos

Do escuro, de estranhos, de ficar sozinho, de animais de grande porte, do trânsito, de multidões.

4. Insônia

Dificuldade de adormecer, sono interrompido, sono insatisfatório, fadiga ao acordar, sonhos penosos, pesadelos, terror noturno.

5. Dificuldades Intelectuais

Dificuldade de concentração, falhas de memória.

6. Humor deprimido

Perda de interesse, oscilação de humor, depressão, despertar precoce.

7. Somatizações motoras

Dores musculares, rigidez muscular, contrações espásticas, contrações involuntárias, ranger de dentes, voz insegura.

TOTAL PARCIAL:

8. Somatizações sensoriais

Ondas de frio ou calor, sensações de fraqueza, visão borrada, sensação de picadas, formigamento, sensações auditivas, zumbidos.

9. Sintomas cardiovasculares

Taquicardia, palpitações, dores no peito, sensação de desmaio, sensação de extrasístoles.

10. Sintomas respiratórios

Pressão no peito ou aperto no peito, dispnéia, respiração suspirosa, sensação de sufocação.

11. Sintomas gastrintestinais

Deglutição difícil, aerofagia, dispepsia, sensação de plenitude gástrica, dor pré- ou pós-prandial, pirose, meteorismo, náuseas, vômitos, sensação de vazio gástrico, diarreia, constipação, cólicas.

12. Sintomas geniturinários

Polaciúria, urgência miccional, amenorréia, frigidez, diminuição da libido.

13. Sintomas neurovegetativos

Boca seca, palidez, tendência à sudorese, tonturas, cefaléia de tensão.

14. Comportamento durante a entrevista

Tenso, pouco à vontade, inquieto, agitação das mãos (mexer, retorcer, tremores), franzir a testa, face tensa.

TOTAL GERAL:

Anexo G. Inventário de Sintomas de Stress de Lipp para Adultos

Inventário de Sintomas de Stress de Lipp para Adultos

A) Marque com um (X) os sintomas que tem experimentado nas últimas 24 horas

- Mãos e pés frios
- Boca seca
- Nó no estômago
- Aumento de sudorese (do suor)
- Tensão muscular
- Aperto da mandíbula / ranger os dentes
- Diarréia passageira
- Insônia (dificuldade para dormir)
- Taquicardia (coração acelerado, palpitações)
- Hiperventilação (respirar fundo e rápido)
- Hipertensão arterial (pressão alta) súbita e passageira
- Mudança de apetite
- Aumento súbito de motivação
- Entusiasmo súbito
- Vontade súbita de iniciar novos projetos

B) Marque com um (X) os sintomas que tem experimentado na última semana

- Problemas com a memória
- Mal-estar generalizado, sem causa específica
- Formigamento das extremidades
- Sensação de desgaste físico constante
- Mudança de apetite
- Aparecimento de problemas dermatológicos (de pele)
- Hipertensão arterial (pressão alta)
- Cansaço constante
- Aparecimento de úlcera
- Tontura / sensação de estar flutuando
- Sensibilidade excessiva
- Dúvida quanto a si próprio
- Pensar constantemente em um só assunto. Se possível citar: qual?
- Irritabilidade excessiva
- Diminuição da libido (do apetite sexual)

C) Marque com um (X) os sintomas que tem experimentado no último mês

- Diarréia frequente
- Dificuldades sexuais
- Insônia (dificuldade para dormir)
- Náuseas
- Tiques (cacoetes)

- () Hipertensão arterial continuada (pressão alta)
- () Problemas dermatológicos (de pele)
- () Mudança extrema de apetite
- () Excesso de gases
- () Tontura freqüente
- () Impossibilidade de trabalhar
- () Irritabilidade sem causa aparente
- () Pesadelos
- () Angústia – Ansiedade diurna
- () Sensação de incompetência em todas as áreas
- () Hipersensibilidade emotiva
- () Vontade de fugir de tudo
- () Perda do senso de humor
- () Apatia, depressão ou raiva prolongada
- () Cansaço excessivo

Anexo H. Inventário de Depressão de Beck (versão revisada em 1979)

Inventário de Depressão de Beck (versão revisada em 1979)

“Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira que você tem se sentido na última semana, incluindo hoje. Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha”.

1. 0 – Não me sinto triste
 - 1 – Eu me sinto triste
 - 2 – Estou sempre triste e não consigo sair disto.
 - 3 – Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.

2. 0 – Não estou especialmente desanimado com relação ao futuro.
 - 1 – Eu me sinto desanimado com relação ao futuro.
 - 2 – Acho que nada tenho a esperar.
 - 3 – Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.

3. 0 – Não me sinto um fracasso.
 - 1 – Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
 - 2 – Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
 - 3 – Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.

4. 0 – Tenho tanto prazer em tudo como antes.
 - 1 – Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
 - 2 – Não encontro um prazer real em mais nada.
 - 3 – Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.

5. 0 – Não me sinto especialmente culpado.
 - 1 – Eu me sinto culpado grande parte do tempo.
 - 2 – Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
 - 3 – Eu me sinto sempre culpado.

6. 0 – Não acho que esteja sendo punido.
 - 1 – Acho que posso ser punido.
 - 2 – Creio que serei punido.
 - 3 – Acho que estou sendo punido.

7. 0 - Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
 - 1 – Estou decepcionado comigo mesmo.
 - 2 – Estou enjoado de mim.
 - 3 – Eu me odeio.

8. 0 – Não me sinto, de qualquer modo, pior que os outros.
1 – Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros.
2 – Eu me culpo sempre por minhas falhas.
3 – Eu me culpo por tudo de mal que acontece.
9. 0 – Não tenho quaisquer idéias de me matar.
1 – Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.
2 – Gostaria de me matar.
3 – Eu me mataria se tivesse oportunidade.
10. 0 – Não choro mais do que o habitual.
1 – Choro mais agora do que costumava.
2 – Agora, choro o tempo todo.
3 – Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queira.
11. 0 – Não sou mais irritado agora do que já fui.
1 – Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava.
2 – Atualmente me sinto irritado o tempo todo.
3 – Não me irrita mais com as coisas que costumava me irritar.
12. 0 – Não perdi o interesse pelas outras pessoas.
1 – Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar.
2 – Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas.
3 – Perdi todo o meu interesse pelas outras pessoas.
13. 0 – Tomo decisões tão bem como antes.
1 – Adio as tomadas de decisões mais do que costumava.
2 – Tenho mais dificuldade em tomar decisões do que antes.
3 – Não consigo mais tomar decisões.
14. 0 – Não acho que minha aparência esteja pior do que costumava ser.
1 – Estou preocupado por estar parecendo velho ou sem atrativos.
2 – Acho que há mudanças permanentes na minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
3 – Acredito que pareço feio.
15. 0 – Posso trabalhar tão bem quanto antes.
1 – Preciso de um esforço extra para fazer alguma coisa.
2 – Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa.
3 – Não consigo mais fazer trabalho algum.
16. 0 – Consigo dormir tão bem quanto o habitual.
1 – Não durmo tão bem quanto costumava.
2 – Acordo uma ou duas horas mais cedo que habitualmente e tenho dificuldade em voltar a dormir.
3 – Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.
17. 0 – Não fico mais cansado do que o habitual.

- 1 – Fico cansado com mais facilidade do que o habitual.
- 2 – Sinto-me cansado ao fazer qualquer coisa.
- 3 – Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.

18. 0 – Meu apetite não está pior do que o habitual.
- 1 – Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
 - 2 – Meu apetite está muito pior agora.
 - 3 – Não tenho mais nenhum apetite.

19. 0 – Não tenho perdido muito peso, se é que perdi algum recentemente.
- 1 – Perdi mais de dois quilos e meio.
 - 2 – Perdi mais de cinco quilos.
 - 3 – Perdi mais de sete quilos.
- Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: () Sim () Não

20. 0 – Não estou mais preocupado com minha saúde do que o habitual.
- 1 – Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição no estômago ou prisão de ventre.
 - 2 – Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa.
 - 3 – Estou tão preocupado com problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.

21. 0 – Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo.
- 1 – Estou menos interessado por sexo do que costumava estar.
 - 2 – Estou muito menos interessado em sexo atualmente.
 - 3 – Perdi totalmente o interesse por sexo.



Reference List

1. Naunton M, Peterson GM, Bleasel MD. Overuse of proton pump inhibitors. *J Clin Pharm Ther* 2000;25:333-340.
2. McColl KE, Gillen D. Evidence that proton-pump inhibitor therapy induces the symptoms it is used to treat. *Gastroenterology* 2009;137:20-22.
3. Waldum HL, Sandvik AK, Hauso O, Qvigstad G, Fossmark R. Withdrawing PPI therapy: response to Metz et al. *Am J Gastroenterol* 2012;107:325-326.
4. Reimer C, Sondergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology* 2009;137:80-7, 87.
5. Khalili H, Huang ES, Jacobson BC, Camargo CA, Jr., Feskanich D, Chan AT. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ* 2012;344:e372.
6. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, Dentino A, Nugent K. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1209-1218.
7. Giuliano C, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Are proton pump inhibitors associated with the development of community-acquired pneumonia? A meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012;5:337-344.
8. Chen J, Yuan YC, Leontiadis GI, Howden CW. Recent safety concerns with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:93-114.
9. Shih CM, Cheng SN, Wong CS, Kuo YL, Chou TC. Antiinflammatory and antihyperalgesic activity of C-phycoerythrin. *Anesth Analg* 2009;108:1303-1310.
10. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Censo Demográfico 2000: Características da População. Resultados da amostra. 12 A.D.*
11. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Censo Demográfico 2010: Resultados preliminares da amostra. 11 A.D.*
12. Zarowitz BJ. Pharmacologic consideration of commonly used gastrointestinal drugs in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am* 2009;38:547-562.
13. Schuling J, Gebben H, Veehof LJ, Haaijer-Ruskamp FM. Deprescribing medication in very elderly patients with multimorbidity: the view of Dutch GPs. A qualitative study. *BMC Fam Pract* 2012;13:56.
14. Pallarito K. How safe are popular reflux drugs? Experts debate evidence linking acid-blockers to possible bone, heart problems. *US News World Rep* 2009;November 4.
15. Choudhry MN, Soran H, Ziglam HM. Overuse and inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in patients with *Clostridium difficile*-associated disease. *QJM* 2008;101:445-448.
16. Pham CQ, Regal RE, Bostwick TR, Knauf KS. Acid suppressive therapy use on an inpatient internal medicine service. *Ann Pharmacother* 2006;40:1261-1266.

17. Zink DA, Pohlman M, Barnes M, Cannon ME. Long-term use of acid suppression started inappropriately during hospitalization. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1203-1209.
18. Katz MH. Failing the acid test: benefits of proton pump inhibitors may not justify the risks for many users. *Arch Intern Med* 2010;170:747-748.
19. Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, Robbins J, Cauley JA, Manson JE, Chen Z. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2010;170:765-771.
20. Yoshikawa I, Nagato M, Yamasaki M, Kume K, Otsuki M. Long-term treatment with proton pump inhibitor is associated with undesired weight gain. *World J Gastroenterol* 2009;15:4794-4798.
21. Rozgony NR, Fang C, Kuczmarski MF, Bob H. Vitamin B(12) deficiency is linked with long-term use of proton pump inhibitors in institutionalized older adults: could a cyanocobalamin nasal spray be beneficial? *J Nutr Elder* 2010;29:87-99.
22. Linsky A, Gupta K, Lawler EV, Fonda JR, Hermos JA. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2010;170:772-778.
23. Eurich DT, Sadowski CA, Simpson SH, Marrie TJ, Majumdar SR. Recurrent community-acquired pneumonia in patients starting acid-suppressing drugs. *Am J Med* 2010;123:47-53.
24. Seite F, elis-Fanien AS, Valero S, Pradere C, Poupet JY, Ingrand P, Paccalin M. Compliance with guidelines for proton pump inhibitor prescriptions in a department of geriatrics. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:2169-2170.
25. Venkataraman J, Krishnan A. Long-term medical management of gastro-esophageal reflux disease: how long and when to consider surgery? *Trop Gastroenterol* 2012;33:21-32.
26. Cundy T, Mackay J. Proton pump inhibitors and severe hypomagnesaemia. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:180-185.
27. Hoorn EJ, van der Hoek J, de Man RA, Kuipers EJ, Bolwerk C, Zietse R. A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Am J Kidney Dis* 2010;56:112-116.
28. Sultan N, Nazareno J, Gregor J. Association between proton pump inhibitors and respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Can J Gastroenterol* 2008;22:761-766.
29. Fohl AL, Regal RE. Proton pump inhibitor-associated pneumonia: Not a breath of fresh air after all? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2011;2:17-26.
30. Fontes-Carvalho R, Albuquerque A. [Clopidogrel-proton pump inhibitors drug interaction: implications to clinical practice]. *Rev Port Cardiol* 2010;29:1555-1567.
31. Madanick RD. Proton pump inhibitor side effects and drug interactions: much ado about nothing? *Cleve Clin J Med* 2011;78:39-49.
32. Khan Z, Bhadouria P, Bisen PS. Nutritional and therapeutic potential of Spirulina. *Curr Pharm Biotechnol* 2005;6:373-379.
33. Fox RD. Spirulina production & potencial. France: Edisud, 232 p 1996.
34. Tomaselli L. Morphology, ultrastructure and taxonomy of *Arthrospira* (Spirulina). In: Vonshak, A *Spirulina platensis* (*Arthrospira*) Physiology, cell-biology and biotechnology London: Taylor & Francis ISBN 0-7484-0674-3 1997.

35. Dillon JC, Phuc AP, Dubacq JP. Nutritional value of the alga Spirulina. *World Rev Nutr Diet* 1995;77:32-46.
36. Richmond A. *Handbook of microalgal mass culture*. Boston: CRC Press 1990.
37. Branger B, Cadudal JL, Delobel M, Ouoba H, Yameogo P, Ouedraogo D, Guerin D, Valea A, Zombre C, Ancel P. [Spiruline as a food supplement in case of infant malnutrition in Burkina-Faso]. *Arch Pediatr* 2003;10:424-431.
38. Costa JAV, Colla LM, Ambrosi MA, Reinehr CO, Bertolin TE. Propriedades de saúde de Spirulina spp. *Rev Ciênc Farm Básica Apl* 2008;29:109-117.
39. Deng R, Chow TJ. Hypolipidemic, antioxidant, and antiinflammatory activities of microalgae Spirulina. *Cardiovasc Ther* 2010;28:e33-e45.
40. Reddy MC, Subhashini J, Mahipal SV, Bhat VB, Srinivas RP, Kiranmai G, Madyastha KM, Reddanna P. C-Phycocyanin, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, induces apoptosis in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;304:385-392.
41. Bertolin TE, Pilatti D, Bavaresco K, Giacomini AC, Colla LM, Costa JAV. Effect of microalga *Spirulina platensis* (*Arthrospira platensis*) on hippocampus lipoperoxidation and lipid profile in rats with induced hypercholesterolemia. *Brazilian Archives of Biology and Technology* 2009;52:1253-1259.
42. Colla LM, Furlong EB, Costa JAV. Antioxidant properties of Spirulina (*Arthrospira*) *platensis* cultivated under different temperatures and nitrogen regimes. *Brazilian Archives of Biology and Technology* 2007;50:161-167.
43. Bertolin TE, Souza FT, Margarites AC, Colla LM, Costa JAV. Potencial antioxidante da ficocianina em sistema lipídico óleo de soja e azeite de oliva. *Alimentos e Nutrição (UNESP)* 2007;17:287-291.
44. Miranda MS, Cintra RG, Barros SB, Mancini FJ. Antioxidant activity of the microalga Spirulina maxima. *Braz J Med Biol Res* 1998;31:1075-1079.
45. Hirahashi T, Matsumoto M, Hazeki K, Saeki Y, Ui M, Seya T. Activation of the human innate immune system by Spirulina: augmentation of interferon production and NK cytotoxicity by oral administration of hot water extract of Spirulina platensis. *Int Immunopharmacol* 2002;2:423-434.
46. FDA. Disponível em: <http://www.fda.gov/Food/FoodIngredientsPackaging/GenerallyRecognizedasSafeGRAS/GRASListings/ucm153944.htm>. FDA 2003.
47. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VII Lista dos novos ingredientes aprovados. Disponível em: www.anvisa.gov.br. ANVISA 2009.
48. Fornari F, Gruber AC, Lopes AB, Cecchetti D, de Barros SG. [Symptom's questionnaire for gastroesophageal reflux disease]. *Arq Gastroenterol* 2004;41:263-267.
49. Sander GB, Mazzoleni LE, Francesconi CF, Wortmann AC, Ott EA, Theil A, Da Cruz PV, Da Silva AC, Oliveira L, Beheregaray S, Matioi S, Somm G, Goldim JR. Development and validation of a cross-cultural questionnaire to evaluate nonulcer dyspepsia: the Porto Alegre Dyspeptic Symptoms Questionnaire (PADYQ). *Dig Dis Sci* 2004;49:1822-1829.
50. Lipp M, Guevara A. Validação empírica do inventário de sintomas de stress. *Estudos de Psicologia* 1994;11:43-49.
51. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32:50-55.

52. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988;56:893-897.
53. Ciconelli RM. Tradução para o português e validação do questionário genérica de avaliação de qualidade de vida "medical outcomes study 36 - item short-form health survey (SF-36)". São Paulo [Tese de Doutorado - Escola Paulista de Medicina de São Paulo da Universidade Federal de São Paulo] 1997.
54. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, Johnson F, Hongo M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GN, Wallin L. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45:172-180.
55. Fornari F, Freitag CP, Duarte ME, Kruel CR, Thome PR, Sanches PR, Meurer L, Cerski CT, Petzhold CL, Callegari-Jacques SM, Barros SG. Endoscopic augmentation of the esophagogastric junction with polymethylmethacrylate: durability, safety, and efficacy after 6 months in mini-pigs. *Surg Endosc* 2009;23:2430-2437.
56. Tytgat GN. The Sydney System: endoscopic division. Endoscopic appearances in gastritis/duodenitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:223-234.
57. Tytgat GN. Etiopathogenetic principles and peptic ulcer disease classification. *Dig Dis* 2011;29:454-458.
58. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-483.
59. Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review: proton pump inhibitors (PPIs) for the healing of reflux oesophagitis - a comparison of esomeprazole with other PPIs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:743-750.
60. Itoh T, Minami M, Naito C, Chiba T. [PPI treatment for gastric ulcer patients in the elderly]. *Nihon Rinsho* 2010;68:2057-2063.
61. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947-2953.
62. Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, Walker PC. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. *Therap Adv Gastroenterol* 2012;5:219-232.

