

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL  
CAMPUS PASSO FUNDO  
CURSO DE MEDICINA**

**EDUARDO BALDO MESA CASA**

**EFEITO DO PANTOPRAZOL SÓDICO ANTES DO ALMOÇO VERSUS ANTES DO  
CAFÉ DA MANHÃ NO CONTROLE DA PIROSE EM PACIENTES COM DOENÇA  
DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO EM  
FASE PILOTO**

**PASSO FUNDO - RS**

**2023**

**EDUARDO BALDO MESA CASA**

**EFEITO DO PANTOPRAZOL SÓDICO ANTES DO ALMOÇO VERSUS ANTES DO  
CAFÉ DA MANHÃ NO CONTROLE DA PIROSE EM PACIENTES COM DOENÇA  
DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO EM  
FASE PILOTO**

Trabalho de Curso apresentado ao Curso de  
Medicina da Universidade Federal da Fronteira  
Sul, *Campus* Passo Fundo, RS, como requisito  
parcial para obtenção do título de Médico.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Fornari

**PASSO FUNDO - RS**

**2023**

### **Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS**

Casa, Eduardo Baldo Mesa

Efeito do pantoprazol sódico antes do almoço versus antes do café da manhã no controle da pirose em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico: um ensaio clínico randomizado em fase piloto / Eduardo Baldo Mesa Casa. -- 2023.

88 f.

Orientador: Doutor Fernando Fornari

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de Bacharelado em Medicina, Passo Fundo, RS, 2023.

1. Refluxo Gastroesofágico. 2. Doenças do Esôfago. 3. Azia. 4. Inibidores da Bomba de Prótons. I. Fornari, Fernando, orient. II. Universidade Federal da Fronteira Sul. III. Título.

Elaborada pelo sistema de Geração Automática de Ficha de Identificação da Obra pela UFFS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

**EDUARDO BALDO MESA CASA**

**EFEITO DO PANTOPRAZOL SÓDICO ANTES DO ALMOÇO VERSUS ANTES DO  
CAFÉ DA MANHÃ NO CONTROLE DA PIROSE EM PACIENTES COM DOENÇA  
DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO EM  
FASE PILOTO**

Trabalho de Curso apresentado ao Curso de  
Medicina da Universidade Federal da Fronteira  
Sul, *Campus* Passo Fundo, RS, como requisito  
parcial para obtenção do título de Médico.

Este Trabalho de Curso foi defendido e aprovado pela banca em:

28/06/2023

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Fernando Fornari  
Orientador

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Ciciliana Maíla Zilio Rech  
Avaliador

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Charise Dallazem Bertol  
Avaliador

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador Fernando Fornari, impecável no seu exercício da medicina e da docência, por aceitar esse desafio. Agradeço imensamente pela instrução e paciência durante a realização deste projeto, pelas contribuições para a minha formação, e pelo grande exemplo que és para mim.

À Dra. Sidia Maria Callegari Jacques, pesquisadora de grande humildade e disposição que tive o prazer de conhecer neste período, pela importante colaboração na análise estatística deste estudo.

Aos professores Ivana, Gustavo, Renata e Shana por toda a ajuda disponibilizada desde o início da idealização do projeto até sua conclusão.

À minha família, pelo apoio incondicional que me proporcionam desde o início. São minha força e minha morada, sem os quais jamais estaria onde hoje me encontro. Meu amor e gratidão eternos aos meus pais Edgar e Reni, e aos meus irmãos Alexandre e Lucas.

À minha companheira Ana Laura, que está sempre ao meu lado e que acompanhou de perto toda a execução desse projeto. Tua confiança e teu auxílio constante foram essenciais.

Aos meus amigos, colegas do curso ou não, que fizeram parte da minha caminhada até aqui e me ajudam diariamente a enfrentar as adversidades e a seguir em frente. Obrigado por tornarem tudo mais leve.

*“A ciência, meu rapaz, é feita de erros,  
mas de erros que é bom cometer, pois  
levam, pouco a pouco, à verdade.”*

*Júlio Verne (1864)*

## **APRESENTAÇÃO**

O presente Trabalho de Curso (TC) é de autoria de Eduardo Baldo Mesa Casa, sob orientação do Prof. Dr. Fernando Fornari, sendo desenvolvido pelo primeiro como requisito parcial para obtenção do título de Médico pela Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), campus Passo Fundo - RS. O trabalho foi produzido em conformidade com o Manual de Trabalhos Acadêmicos da UFFS e com o Regulamento de TC do Curso, sendo composto por projeto de pesquisa, relatório de atividades e artigo científico, os quais foram desenvolvidos, respectivamente, nos Componentes Curriculares (CCr) de Trabalho de Curso I, II e III. Trata-se de um estudo piloto nos moldes de um ensaio clínico randomizado duplo-cego realizado no decurso de três semestres letivos, iniciado no primeiro semestre de 2022 e finalizado no primeiro semestre de 2023. Teve como objetivo geral comparar o efeito da administração de pantoprazol sódico antes do almoço e antes do café no controle da pirose em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico, sendo realizado em uma clínica de endoscopia digestiva, em Passo Fundo, Rio Grande do Sul.

## RESUMO

**Fundamento e objetivo:** A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é uma condição extremamente prevalente cuja base da farmacoterapia consiste em inibidores da bomba de prótons (IBPs), os quais são habitualmente administrados pela manhã em jejum. Este piloto teve como objetivos avaliar o efeito do pantoprazol antes do almoço versus antes do café da manhã no controle da pirose e comparar dois instrumentos de avaliação do sintoma. **Métodos:** O estudo foi realizado em um clínica de endoscopia em Passo Fundo, RS, de agosto de 2022 a julho de 2023. Pacientes com pirose associada a esofagite erosiva e/ou hérnia hiatal foram randomizados para o uso de pantoprazol 40 mg antes do café (AC) e placebo antes do almoço (AA), ou vice-versa, por 14 dias, após um período de até cinco dias sem tratamento com IBPs para registro da pirose basal. O desfecho principal foi o controle da pirose (diurna, noturna e total), medida por um diário de pirose e um questionário semanal. **Resultados:** Nove pacientes tratados com pantoprazol AC e nove AA completaram o estudo. Segundo o diário de sintomas, o grupo pantoprazol AA apresentou melhor controle da pirose noturna ( $p = 0,030$ ) e total ( $p = 0,001$ ) que o grupo AC. Os participantes consideraram o diário de pirose superior ao questionário semanal. O tamanho amostral estimado para um futuro ensaio clínico foi de 26 pacientes. **Conclusões:** Neste piloto, o uso de pantoprazol AA pareceu ser superior ao uso AC no controle em curto prazo da pirose. O diário de pirose foi considerado superior ao questionário semanal. Um ensaio clínico propriamente dito é necessário para confirmar este efeito do pantoprazol em pacientes com este fenótipo da DRGE.

**Palavras-chave:** Refluxo Gastroesofágico; Doenças do Esôfago; Azia; Inibidores da Bomba de Prótons.

## ABSTRACT

**Background and objective:** Gastroesophageal reflux disease (GERD) is an extremely prevalent condition whose pharmacotherapy mainstay consists of proton pump inhibitors (PPIs), usually administered in the morning on an empty stomach. This pilot aimed to evaluate the effect of pantoprazole before lunch versus before breakfast on heartburn control and to compare two instruments for the symptom assessment. **Methods:** The study was carried out at an endoscopy clinic in Passo Fundo, RS, from August 2022 to July 2023. Patients with heartburn associated with erosive esophagitis and/or hiatal hernia were randomized to use pantoprazole 40 mg before breakfast (BB) and placebo before lunch (BL), or vice versa, for 14 days, after a period of up to five days without treatment with PPIs to record baseline heartburn. The main outcome was heartburn control (diurnal, nocturnal and total), measured by a heartburn diary and a weekly questionnaire. Results: Nine patients treated with pantoprazole BB and nine BL completed the study. According to the symptom diary, the pantoprazole BL group had better nocturnal ( $p = 0.030$ ) and total ( $p = 0.001$ ) heartburn control than the BB group. Participants considered the heartburn diary superior to the weekly questionnaire. The sample size for a more in-depth future clinical trial was estimated to be 26 patients. **Conclusions:** In this pilot, the administration of pantoprazole BL appeared to be superior to its administration BB in the short-term control of heartburn. The heartburn diary was considered superior to the weekly questionnaire. A proper clinical trial is needed to confirm this effect of pantoprazole in patients with this GERD phenotype.

**Keywords:** Gastroesophageal Reflux; Esophageal Diseases; Heartburn; Proton Pump Inhibitors.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2 DESENVOLVIMENTO</b> .....	<b>13</b>
<b>2.1 PROJETO DE PESQUISA</b> .....	<b>13</b>
2.1.1 Tema .....	13
2.1.2 Problemas .....	13
2.1.3 Hipóteses.....	13
2.1.4 Objetivos .....	13
2.1.4.1 Objetivo Geral.....	13
2.1.4.2 Objetivos específicos.....	13
2.1.5 Justificativa .....	13
2.1.6 Referencial teórico.....	15
2.1.6.1 Doença do Refluxo Gastroesofágico .....	15
2.1.6.2 Inibidores da bomba de prótons .....	17
2.1.6.3 Uso de IBPs na DRGE .....	20
2.1.6.4 Ritmo circadiano e secreção gástrica .....	22
2.1.7 Metodologia.....	23
2.1.7.1 Tipo de estudo.....	23
2.1.7.2 Local e período de realização.....	23
2.1.7.3 População e amostragem.....	24
2.1.7.4 Intervenções .....	25
2.1.7.5 Randomização e cegamento .....	25
2.1.7.6 Recrutamento e visitas .....	26
2.1.7.7 Acompanhamento e seguimento .....	28
2.1.7.8 Desfechos .....	29
2.1.7.9 Instrumentos, coleta de dados e variáveis.....	29
2.1.7.10 Processamento, controle de qualidade e análise dos dados.....	31
2.1.7.11 Monitoramento dos dados .....	31
2.1.7.12 Aspectos Éticos .....	32
2.1.8 Recursos .....	34
2.1.9 Cronograma .....	35
2.1.10 Referências .....	36
2.1.11 Apêndices.....	42

2.1.12 Anexos .....	52
2.2 RELATÓRIO DE PESQUISA .....	59
3 ARTIGO CIENTÍFICO .....	63
3.1 DIRETRIZES PARA SUBMISSÃO: CLINICAL DRUG INVESTIGATION .....	81
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	87

## 1 INTRODUÇÃO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é uma condição extremamente prevalente no mundo todo, sendo associada a importante prejuízo da qualidade de vida e grandes gastos em cuidados de saúde. É caracterizada por sintomas e complicações relacionadas ao refluxo do conteúdo ácido do estômago, sendo as queixas mais importantes a pirose e a regurgitação. Outras manifestações menos comuns são dispepsia, náusea, vômito e eructações, ou até sintomas extraesofágicos, como rouquidão, tosse e erosões dentais. Além disso, pode ocorrer a inflamação da parede esofágica (graduada pela classificação de Los Angeles em A, B, C e D) e o temido esôfago de Barrett, precursor do adenocarcinoma esofágico (VAKIL et al., 2006). Obesidade, tabagismo e predisposição genética são os principais fatores de risco para a doença (EUSEBI et al., 2018).

A fisiopatologia da DRGE é complexa, envolvendo alterações na exposição ao refluxo, na resistência epitelial e na sensibilidade visceral. A barreira antirrefluxo formada pelo esfíncter esofágico inferior e pelo diafragma crural é um importante mecanismo para barrar o refluxo de conteúdo gástrico, e sua eventual falência, a qual pode ocorrer por diferentes mecanismos, está no cerne da patologia (TACK; PANDOLFINO, 2018).

Uma alteração anatômica que contribui para a disfunção da barreira antirrefluxo e aumenta a exposição esofágica ao conteúdo ácido é a hérnia hiatal. A hérnia deslizante, sua forma mais comum, consiste em um deslocamento da parte proximal do estômago pelo hiato diafragmático e está fortemente associada à DRGE e à esofagite erosiva (VAN HERWAARDEN et al., 2004).

Nos pacientes com sintomas típicos de DRGE e sem sinais de alarme, é recomendado a realização de um teste terapêutico com um inibidor de bomba de prótons (IBP), medicamento com alta eficácia na supressão da secreção de ácido gástrico. Em caso de boa resposta após 8 semanas, é indicada a descontinuação de uso, e, se não houver melhora, é prosseguida a investigação diagnóstica com exames complementares, como endoscopia digestiva alta ou pHmetria (KATZ et al., 2022).

O tratamento da DRGE é baseado em medidas comportamentais associadas a intervenções farmacológicas ou cirúrgicas. A terapia farmacológica é iniciada com dose plena diária única de um IBP, sendo possível considerar associação com outras classes de medicamentos em casos de refratariedade. Os IBPs contam com

boa eficácia clínica, além de boa tolerabilidade e perfil de segurança. Para melhor efeito antissecretório, devem ser administrados 30-60 minutos antes de uma refeição, sendo geralmente recomendada a primeira refeição do dia (KATZ et al., 2022; STRAND; KIM; PEURA, 2017). Esses fármacos mantêm seu efeito de redução importante do pH intragástrico por cerca de 12 horas (MINER JR et al., 2003).

A administração do IBP antes do café da manhã se mostra superior no controle do pH intragástrico ao longo do dia quando comparada à administração antes do jantar, o que justifica as recomendações das diretrizes. Um único estudo, contudo, mostrou que a administração de um IBP de liberação prolongada antes do almoço resultou em controle do pH ao longo do dia discretamente superior em relação aos demais períodos (LEE et al., 2010). Esse achado, contudo, não foi levado adiante na literatura científica.

Em outro enfoque, no ano de 1970, foi realizada pela primeira vez uma associação entre a secreção ácida do estômago e o ritmo circadiano. Esse segundo determina diversas funções orgânicas que obedecem a um padrão de funcionamento ao longo de um ciclo de 24 horas. Assim, evidenciou-se, de forma posteriormente reproduzível, que as taxas de secreção ácida são menores no período da manhã e se intensificam com a chegada da noite, caindo novamente na madrugada (MOORE; ENGLERT JR, 1970). Embora estudos posteriores tenham abordado a temática, pouca é a relevância clínica desses achados até o momento.

Assim, considerando o ritmo de secreção do ácido gástrico, cuja taxa é maior à noite, e as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos IBPs, que têm duração efetiva por cerca de 12 horas, pode-se teorizar que a administração destes medicamentos pela hora do almoço apresente melhores resultados no controle da acidez gástrica, e conseqüentemente melhor controle da pirose em pacientes que sofrem com refluxo gastroesofágico. De fato, apesar da falta de evidência sólida na literatura sobre o tema, verifica-se que o único estudo que analisou esse período de administração observou ele como o melhor horário para tal, mesmo que tenha sido utilizado um IBP cuja eficácia é tida como independente da ingestão com alimentos (LEE et al., 2009).

Nesse sentido, faz-se necessário a realização de estudos clínicos sobre o tema a fim de elucidar a existência de um potencial benefício da administração pré-almoço de um IBP de liberação imediata no controle sintomático de pacientes com DRGE.

## **2 DESENVOLVIMENTO**

### **2.1 PROJETO DE PESQUISA**

#### **2.1.1 Tema**

Diferentes posologias de inibidores de bomba protônica (IBPs) para controle da pirose em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico (DRGE).

#### **2.1.2 Problemas**

A administração de IBP antes do almoço produz melhor controle da pirose em relação à administração antes do café da manhã em pacientes com DRGE erosiva e hérnia hiatal?

Haverá diferença de adesão ao tratamento quando comparado o uso do medicamento antes do café da manhã com antes do almoço?

#### **2.1.3 Hipóteses**

Espera-se melhor controle da pirose pela administração do IBP antes do almoço quando comparado à administração antes do café da manhã nos pacientes com DRGE erosiva e hérnia hiatal.

Espera-se não haver diferença na adesão ao tratamento ao comparar-se o uso antes do café da manhã e antes do almoço.

#### **2.1.4 Objetivos**

##### **2.1.4.1 Objetivo Geral**

Avaliar o efeito da administração de inibidor de bomba de prótons (IBP) antes do almoço versus antes do café da manhã no controle da pirose em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico erosiva e hérnia hiatal.

##### **2.1.4.2 Objetivos específicos**

Comparar a adesão ao uso do medicamento antes do almoço e antes do café por um período de 14 dias.

#### **2.1.5 Justificativa**

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é bastante prevalente e consiste em um dos principais diagnósticos realizados em serviços de gastroenterologia no

mundo todo. O tratamento com fármacos inibidores da bomba de prótons (IBP) é a primeira linha e possui os melhores resultados quanto à supressão ácida e à manutenção de um pH adequado para redução de sintomas e complicações.

As diretrizes para manejo da DRGE, inclusive a diretriz mais recente do Colégio Americano de Gastroenterologia (KATZ et al., 2022) e o Consenso Brasileiro sobre DRGE (MORAES-FILHO et al., 2010), recomendam a administração do medicamento pela manhã, em jejum, uma vez que essa posologia possui melhor eficiência na supressão da produção de ácido gástrico. Contudo, tendo em vista que cada paciente possui suas particularidades, existem recomendações para que determinados pacientes com sintomas noturnos utilizem o medicamento à noite. Nesse sentido, verifica-se na literatura médica uma grande quantidade de estudos com o intuito de comparar diferentes horários de administração do fármaco a fim de avaliar qual o melhor método em cada caso.

Apesar dos vários estudos existentes nessa linha de pensamento, foi encontrado, até o momento, apenas um que avalia a administração do medicamento no período antes do almoço. Apesar do estudo ter apontado esse período de administração como a que obteve melhor resultado no controle do pH intragástrico, esse achado não foi considerado clinicamente relevante e não foram realizados novos estudos sobre essa forma de uso. Isso chama ainda mais atenção ao considerar que existem possíveis justificativas fisiológicas e farmacocinéticas para esse fenômeno. Sendo que: a) o ritmo circadiano orienta a secreção de ácido gástrico, a qual é mais prevalente após o almoço e no início da noite e b) o tempo de ação de um inibidor da bomba de prótons é de cerca de 12 horas, é possível teorizar que a administração do medicamento antes do almoço possa controlar melhor o pH intragástrico nos momentos em que esse é mais afetado, de forma a reduzir sintomas relacionados à acidez.

Nesse sentido, o presente estudo configura-se como pioneiro na análise de desfecho clínico em pacientes com DRGE erosiva na presença de hérnia hiatal submetidos à administração de um IBP antes do almoço, posologia na qual, teoricamente, espera-se que o medicamento seja capaz de melhor controlar o pH intragástrico e a manifestação da pirose. O resultado obtido servirá como orientação para novos estudos na área e possivelmente poderá contribuir para melhor embasamento de recomendações terapêuticas.

## 2.1.6 Referencial teórico

### 2.1.6.1 Doença do Refluxo Gastroesofágico

A doença do refluxo gastroesofágico é definida, segundo o consenso de Montreal de 2006, como “uma condição na qual o refluxo de conteúdo gástrico causa sintomas incômodos e/ou complicações”. Os principais sintomas são pirose e regurgitação, mas a doença também pode cursar com dispepsia, náusea, vômito e eructações, além de ser eventualmente responsável por sintomas extraesofágicos, como erosões dentais, rouquidão, chiado, tosse e asma (VAKIL et al., 2006). Sua prevalência global é estimada em 13,3%, havendo bastante variação geográfica (EUSEBI et al., 2018), enquanto na América do Sul 23% (EL-SERAG, 2014), e no Brasil 11,9% da população possui pirose ao menos uma vez na semana (MORAES-FILHO et al., 2005). São estabelecidos como fatores de risco obesidade, tabagismo e predisposição genética, enquanto alguns estudos observam uma relação inversa entre a DRGE e infecção por *H. pylori* (SCIDA et al., 2018). Além disso, é descrito que o consumo de álcool e fatores dietéticos favorecem episódios sintomáticos em pacientes com a condição (PAN et al., 2018).

A DRGE possui grande importância na prática médica, uma vez que, além de impactar negativamente a qualidade de vida dos pacientes e de estar atrelada a grandes custos à saúde, não se trata de uma enfermidade branda sem outras repercussões (MARET-OUDA; MARKAR; LAGERGREN, 2020). Embora segundo Ness-Jensen et al. (2018) a condição não afete a sobrevivência, estão entre as suas complicações esofagite (graduada em A, B, C ou D pela classificação de Los Angeles), estenose esofágica, e o temido esôfago de Barrett, o qual apresenta potencial evolutivo para adenocarcinoma esofágico (VAKIL et al., 2006).

A complexa fisiopatologia da DRGE envolve alterações na exposição ao refluxo, na resistência epitelial e na sensibilidade visceral. O gradiente pressórico entre o ambiente intragástrico e o torácico é o que determina o movimento retrógrado do suco gástrico ao esôfago. Certa quantidade de refluxo de conteúdo gástrico é considerada fisiológica, e seu excesso é prevenida através da barreira antirrefluxo, formada sinergicamente pelo esfíncter esofágico inferior (EEI) e pelo diafragma crural (DC). Todavia, quando esses episódios de exposição esofágica ao refluxo gástrico acontecem acima de determinado limite, geram lesão epitelial ou

manifestam sintomas, eles determinam uma situação patológica (TACK; PANDOLFINO, 2018).

Quanto à resistência epitelial esofágica, esta quando prejudicada pode facilitar a passagem de ácido pela mucosa até terminações nervosas, desencadeando sintomas como pirose e dor torácica. A sensibilidade visceral, por sua vez, é modulada pelo eixo cérebro-esôfago, que sofre influência de fatores que afetam mecanismos centrais, como estresse e ansiedade. Ambos os mecanismos estão na patogênese da hipersensibilidade ao refluxo (TACK; PANDOLFINO, 2018).

Já um fator associado a maior exposição esofágica ao refluxo ácido e a maior grau de esofagite é a hérnia hiatal, que consiste em um deslocamento da parte proximal do estômago pelo hiato diafragmático. Essa condição anatômica é mais frequente em indivíduos obesos, e causa uma mudança na anatomia e fisiologia do EEI, diminuindo seu tônus e facilitando o refluxo ácido (VAN HERWAARDEN et al., 2004).

Existem diferentes tipos de hérnia hiatal, sendo a deslizante a mais comum e também a que está diretamente relacionada com a DRGE. O diagnóstico endoscópico é feito quando a junção esofagogástrica se encontra 2 cm acima da impressão diafragmática (KAHRILAS; KIM; PANDOLFINO, 2008). Os dados sobre a prevalência de hérnia hiatal são bastante variáveis, mas um estudo grande chegou a perceber até 43% da população afetada (DENT et al., 2012). Kasapidis et al (1995) observaram uma prevalência de hérnia hiatal também de 43% nos pacientes com sintomas de refluxo investigados em seu estudo.

A barreira antirrefluxo pode apresentar falhas, e são descritos descritos quatro mecanismos para tanto: relaxamentos transitórios do EEI; hipotonia do EEI; relaxamentos do EEI associados à deglutição; e esforço – aumento da pressão intra-abdominal – durante períodos de hipotensão no EEI. (TACK; PANDOLFINO, 2018). Desses, o primeiro representa mais de 80% dos episódios na maioria das pessoas, enquanto pacientes com hérnia hiatal apresentam um perfil mais heterogêneo para os mecanismos desencadeantes do refluxo (VAN HERWAARDEN; SAMSON; SMOUT, 2000).

Embora seja claro que a exposição ácida possa causar sintomas nos pacientes com DRGE, essa relação não é bem compreendida e varia muito entre os pacientes, de modo que muitos deles apresentam sintomas que não necessariamente correspondem a episódios de refluxo ácido. Por conta disso, a

DRGE apresenta-se como um espectro com diferentes fenótipos, classificados como doença erosiva, doença não-erosiva (NERD), hipersensibilidade esofágica e pirose funcional (TACK; PANDOLFINO, 2018).

O diagnóstico da DRGE é feito, na prática clínica, com base na avaliação de sintomas, resposta à terapia antissecretória e testes auxiliares. Em pacientes com pirose e regurgitação típicos, é utilizado tratamento empírico com IBPs para avaliação de resposta e confirmação do diagnóstico. Ferramentas acessórias como endoscopia digestiva, pHmetria esofágica e manometria são importantes no auxílio da investigação (GYAWALI et al., 2018).

Medidas comportamentais, ao lado de terapia farmacológica e intervenção cirúrgica, fundamentam o tratamento da doença. Mudanças no estilo de vida incluem perda de peso, cessação do tabagismo, elevação da cabeceira da cama e evitação de refeições antes de deitar-se. Ainda, a exclusão de certos alimentos, como chocolate, café, comidas picantes e bebidas alcoólicas, é estimulada em pacientes que notem relação dessa ingesta com indução dos sintomas. A terapia farmacológica de escolha é com IBPs, visando alívio dos sintomas e cicatrização da esofagite. Antagonistas dos receptores de H<sub>2</sub> e procinéticos podem ser utilizados como alternativas quando não há resposta adequada com IBPs isolados. As opções cirúrgicas, das quais a mais utilizada é a funduplicatura, podem ser utilizadas em alguns casos pontuais (KATZ et al., 2022).

#### 2.1.6.2 Inibidores da bomba de prótons

Os inibidores da bomba protônica são uma classe de medicamentos capazes de reduzir de forma bastante significativa a produção do ácido gástrico. Por conta disso, continuam sendo até hoje a principal arma no tratamento de doenças relacionadas a ácido (SCHNOLL-SUSSMAN; NIEC; KATZ, 2020).

Trata-se de uma classe de medicamentos com grande eficácia e excelente perfil de segurança quando utilizada dentro das recomendações. Contudo, verifica-se na prática médica uma prescrição indiscriminada dessas drogas, sendo elas utilizadas em casos sem indicação ou em doses e períodos maiores que os recomendados. Estão, desse modo, entre os medicamentos mais prescritos ao redor do mundo, estimando-se uma prevalência de 7-9% em adultos e mais de 20% em idosos maiores de 65 anos (MARET-OUADA; MARKAR; LAGERGREN). O fato de

serem drogas bastante seguras, com poucas adversidades, contribui para tanto (SCHNOLL-SUSSMAN; NIEC; KATZ, 2020).

O primeiro fármaco da classe foi introduzido em 1989, sob o nome de omeprazol. Desde então, vários outros surgiram e continuam a ser desenvolvidos, e, apesar dos aprimoramentos, todos possuem perfis de uso e propriedades farmacológicas muito semelhantes (STRAND; KIM; PEURA, 2017).

São medicamentos bastante eficientes, haja vista que, por bloquearem a etapa final da produção de ácido, funcionam inibindo as diferentes vias (endócrina, parácrina e neurócrina) que estimulam a secreção ácida (STRAND; KIM; PEURA, 2017).

O fármaco, uma vez absorvido, tem como alvo as células parietais gástricas – responsáveis pela produção de ácido –, ligando-se covalentemente às H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPases e inibindo a secreção dos íons hidrogênio até que essas bombas sejam substituídas, processo que ocorre a cada 36-96 horas. Os IBPs, entretanto, ligam-se apenas a bombas secretoras ativas, o que ocorre em resposta à presença de alimento no lúmen. Durante uma refeição, contudo, nem todas as bombas protônicas são ativadas, de modo que uma dose do medicamento consegue inibir cerca de 2/3 delas (SCHNOLL-SUSSMAN; NIEC; KATZ, 2020; STRAND; KIM; PEURA, 2017).

Nesse sentido, considerando sua meia-vida bastante curta (1-2 horas), os IBPs devem ser administrados com o estômago vazio, 30-60 minutos antes da primeira refeição do dia, para que atinjam o maior número possível de bombas ativas e garantam boa eficácia (SCHNOLL-SUSSMAN; NIEC; KATZ, 2020; STRAND; KIM; PEURA, 2017; SACHS; SCHIN; HOWDEN, 2006)

Embora exista alguma diferença na capacidade de supressão ácida quando comparados os diversos nomes da classe dos IBPs, um estudo (MINER JR et al., 2003) mostrou que todos conseguem manter um pH intragástrico maior que 4 por uma quantidade significativa de tempo com uma dose única diária. Dos fármacos analisados, destaca-se o esomeprazol, com média de eficácia de 14h, enquanto o omeprazol apresenta média de 11,8h, e o pantoprazol 10,1h (SCHNOLL-SUSSMAN; NIEC; KATZ, 2020).

O pantoprazol é uma molécula que surgiu no mercado pela primeira vez no ano de 1994 (BARDOU; MARTIN, 2008), e que hoje conta com as apresentações sódica e magnésica. O magnésio foi introduzido posteriormente como mecanismo para lentificar a absorção, e o resultado disso é uma meia-vida mais prolongada, que

pode resultar em melhor supressão ácida e controle sintomático (REMES-TROCHE et al., 2014). Mesmo a formulação sódica, menos sofisticada, é uma primeira linha de tratamento altamente eficiente no refluxo gastroesofágico, com importante melhora na qualidade de vida dos pacientes (ARMSTRONG et al., 2001).

A não inferioridade da formulação magnésica em relação à sódica foi verificada (HEIN et al., 2011), sendo que a primeira apresentou melhor alívio de sintomas em tal estudo. Ainda, o pantoprazol magnésico se mostrou comparável ao esomeprazol na cicatrização da esofagite e alívio sintomático, mostrando superioridade no alívio dos sintomas no período de 4 a 8 semanas (MORAES-FILHO, 2013). Além de melhorar significativamente os sintomas, o fármaco mostra-se seguro e bem tolerado em pacientes com DRGE (REMES-TROCHE et al., 2014).

Diversos estudos buscaram comparar a administração de um IBP em diferentes horários do dia para avaliar o melhor controle do pH intragástrico, e os resultados evidenciam que a administração pela manhã é superior no controle do pH durante o dia, e a administração pela noite tem sua vantagem no período noturno. (HENDEL; HENDEL; AGGESTRUP, 1995; THOMSON et al., 2006; WILDER-SMITH et al., 2010). Em um período de 24h completo, entretanto, a administração pela manhã se mostra superior em alguns estudos, o que, somado à maior prevalência diurna de sintomas, faz com que a administração pela manhã seja adotada na maior parte dos casos (MÜSSIG et al., 1997; WILDER-SMITH et al., 2010).

No entanto, foi encontrado apenas um estudo incluindo na comparação a administração de IBP antes do almoço. Esse, porém, foi realizado com Dexlansoprazol MR, que possui características farmacocinéticas peculiares por apresentar dois picos de liberação e que, segundo Lee et al. (2009), pode ser utilizado independente de refeições. De qualquer modo, observou-se superioridade discreta, porém significativa, da administração antes do almoço sobre a pela manhã, obtendo-se maior tempo de  $\text{pH} > 4,0$  e maior média de valor de pH ao longo de 24h (LEE et al. 2010).

Não por acaso os IBPs apresentam alta prevalência de uso, pois possuem diversas indicações, destacando-se úlcera péptica e sangramento gastrointestinal associado, erradicação de *H. pylori*, prevenção de úlceras por anti-inflamatórios não esteroidais, síndrome de Zollinger-Ellison, esofagite erosiva, doença do refluxo não erosiva e dispepsia funcional. Apesar disso, apresentam, no geral, importantes limitações que prejudicam o tratamento, como a curta meia-vida plasmática e a

necessidade de administração pré-prandial, as quais buscam ser contornadas com as formulações mais recentes (STRAND; KIM; PEURA, 2017).

Além disso, frequentemente têm surgido novas evidências de associações – fracas, com altos números necessários para causar dano, porém não ignoráveis – entre o uso prolongado desses fármacos e possíveis adversidades. Nesse viés, Schnoll-sussman et al. (2020) ressalta a importância de seguir corretamente as diretrizes para prescrição de IBPs, atentando também para possíveis interações medicamentosas. Acloridria é praticamente impossível de ser alcançada por conta do rápido turnover e da síntese continuada de novas bombas (SCHNOLL-SUSSMAN; NIEC; KATZ, 2020). Todavia, Fossmark, Martinsen e Waldum (2019) chamam a atenção para associação dos IBPs com risco aumentado para neoplasia gástrica, doença renal, fraturas ósseas, má absorção de micronutrientes (especialmente vitamina B12), demência, doença hepática e infecções.

#### 2.1.6.3 Uso de IBPs na DRGE

Os inibidores da bomba protônica são ainda a primeira linha de tratamento da DRGE. Possuem melhor tolerância do paciente, excelente perfil de segurança e maior capacidade de supressão ácida quando comparados a agentes anteriores, como os antagonistas dos receptores H<sub>2</sub> (ARH<sub>2</sub>) (FARLEY; WRUBLE; HUMPHRIES, 2000).

Diversos estudos analisados por Katz et al. (2022) asseguram a superioridade dos IBPs em relação aos ARH<sub>2</sub>s no alívio de sintomas como pirose e regurgitação e na cicatrização de esofagite, justificando sua recomendação nas diretrizes.

As diretrizes do Colégio Americano de Gastroenterologia (KATZ et al. 2022) e Consenso Brasileiro sobre DRGE (MORAES-FILHO et al., 2010) recomendam um teste terapêutico com IBP para pacientes com sintomas típicos de pirose e regurgitação sem sinais de alarme. O tratamento é feito por 8 semanas, com dose diária 30-60 minutos antes da primeira refeição do dia. Em caso de resposta ao tratamento empírico, é recomendada a tentativa de descontinuação do IBP. Se a resposta é inadequada, ou há recorrência de sintomas após a descontinuação do IBP, segue-se a investigação com exames complementares.

Embora seja encorajado pelas diretrizes por conta do menor custo em relação a testes diagnósticos, o teste com IBP em pacientes com pirose apresenta sensibilidade de 71% e especificidade de 44% quando comparado à combinação de

endoscopia e pHmetria. Os números caem bastante quando se trata de pacientes com sintomas atípicos. Esse sistema leva a superdiagnósticos de DRGE e superuso de IBPs (GYAWALI et al., 2018).

Em pacientes que testaram negativo para refluxo em endoscopia ou pHmetria, o uso de IBP deve ser suspenso. Por outro lado, a terapia com IBPs deve ser mantida contínua em pacientes com complicações como esofagite severa (graus C e D da classificação de Los Angeles) e esôfago de Barrett (KATZ et al., 2022). Os pacientes que apresentam retorno dos sintomas com a descontinuação do tratamento podem ser manejados com terapia sob demanda, usando o medicamento ao aparecimento dos sintomas e interrompendo o uso ao alívio deles (TALLEY et al, 2001). Nos pacientes que requerem manutenção do tratamento com IBP, deve ser sempre utilizada a menor dose capaz de controlar os sintomas (KATZ et al., 2022).

Em relação à DRGE com sintomas extraesofágicos, no entanto, IBPs não se mostram clinicamente efetivos no alívio de asma e tosse crônica, e há incertezas quanto a sua eficácia no tratamento de refluxo laringofaríngeo (KATZ et al., 2022).

Ainda, estima-se que 45% dos pacientes com DRGE possuem sintomas refratários ao tratamento com IBPs (EL-SERAG; BECHER; JONES, 2010). Além da presença de sintomas extraesofágicos, outros fatores de risco para a falta de controle dos sintomas incluem maior tempo de doença, hérnia hiatal e falta de adesão ao tratamento (DICKMAN et al., 2011).

Em casos refratários, a primeira recomendação é a otimização do tratamento com IBP. Isso inclui a verificação da adesão ao tratamento com o uso correto do IBP respeitando a administração pré prandial. Waghray et al. (2019) e Dickman et al. (2011) apontam esse ato educativo como um método muito eficaz para a melhora de sintomas aparentemente refratários e que reduz custos desnecessários. Após isso, a duplicação da dosagem ou a substituição de um IBP por outro medicamento da mesma classe podem ser considerados, sendo ambos bastante eficientes no controle da pirose (FASS et al., 2006). A taxa de alívio dos sintomas e de cicatrização de esofagite são similares quando comparados os diferentes IBPs disponíveis, mas variações individuais no controle do pH intragástrico com IBPs diferentes e na metabolização desses pode justificar essa substituição (ICHIKAWA et al., 2016).

Ainda, em adição ao tratamento com IBPs, podem ser utilizadas outras classes de medicamentos. Os ARH2s, que inibem o estímulo histamínico para

secreção ácida, podem ser benéficos a curto prazo em administração à noite em pacientes com sintomas noturnos ou refluxo ácido noturno mesmo sob uso de IBPs. (FACKLER et al., 2002; WANG et al., 2009). Procinéticos mostram potencial de reduzir a exposição esofágica ao refluxo ácido e aumentar o esvaziamento gástrico, podendo ser considerados, embora gerem efeitos adversos significativos (REN et al., 2014). Baclofen reduz o número de eventos de refluxo pós prandial, de refluxo noturno e de arrotos, podendo ser considerado para alguns subgrupos, mas tem uso limitado pelos efeitos adversos (LI et al., 2014). Sucralfato é um medicamento com pouca documentação quanto à DRGE, sendo recomendado em gestantes (KATZ et al., 2022). Antiácidos e alginatos são usados sob demanda para alívio sintomático, principalmente em casos leves e moderados e por períodos curtos (CHAPELLE et al., 2021).

Mais recentemente, uma nova classe de medicamentos com atuação na bomba protônica surgiu no mercado. Os bloqueadores ácidos competitivos de potássio (P-CABs) induzem uma inibição reversível das H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPases. Possuem ação mais rápida logo no primeiro dia de administração e elevam o pH intragástrico a níveis mais altos que os IBPs (OSHIMA; MIWA, 2018). São moléculas aprovadas até o momento principalmente na Ásia, mas que apresentam um bom potencial, comparando-se em segurança aos IBPs, embora não se conheça os efeitos a longo prazo (KOJIMA et al., 2018). Evidências novas sugerem que os P-CABs possam ser mais eficientes que IBPs no tratamento de esofagite erosiva, principalmente em casos mais graves, embora sejam necessários maiores estudos para generalização desses resultados (CHAPELLE et al., 2021).

#### 2.1.6.4 Ritmo circadiano e secreção gástrica

Ritmos circadianos são gerados endogenamente nos organismos como um mecanismo fundamental para a sobrevivência e evolução. Esses ciclos ocorrem em uma periodicidade de 24h, sincronizados com o ciclo dia-noite, de modo a permitir a antecipação de mudanças ambientais e o desenvolvimento de mecanismos adaptativos. Assim, regulam ritmos de comportamento e fisiologia (PANDA; HOGENESCH; KAY, 2002).

O ritmo circadiano orienta um número infindável de funções orgânicas, inclusive gastrointestinais, como motilidade intestinal, manutenção da barreira mucosa, produção de enzimas digestivas e a secreção de ácido gástrico

(KONTUREK; BRZOZOWSKI; KONTUREK, 2011). Como consequência, a cronoperturbação é um importante fator contribuinte para alguns processos patológicos, inclusive a DRGE (KNUTSSON; BØGGILD, 2010).

Em 1970, Moore e Englert Jr relataram pela primeira vez na literatura uma associação entre a secreção ácida e ritmos biológicos. Nesse estudo, evidenciou-se que a taxa basal de secreção é geralmente maior à noite do que pela manhã, sendo a menor taxa entre as 5:00 e 11:00 da manhã, e a maior entre 20:00 e 00:00, e observando-se também um pico no meio do período da tarde. Esse padrão se mostrou reproduzível em um mesmo e em diferentes indivíduos.

Mais tarde, outros estudos surgiram na mesma perspectiva, e os resultados encontrados foram consistentes com as observações anteriores (SAITOH et al., 2001). Moore e Halberg (1986) avaliaram a secreção ácida em pacientes com úlcera duodenal ativa e encontraram um padrão rítmico similar aos saudáveis, com taxas altas à noite e baixas pela manhã. Em outro estudo, foi encontrado que pacientes positivos para *H. pylori* apresentam padrão parecido de secreção, porém com menores níveis de pH intragástrico e menor grau de amplitude desse ao longo do dia (SAITOH et al., 2001).

Um estudo que avaliou bloqueio farmacológico da produção ácida em diferentes períodos do dia mostrou que a medicação utilizada não conseguiu controlar o pH intragástrico tão bem à noite, coincidindo com períodos de picos de taxa de secreção basal de ácido gástrico (SANDERS et al., 1992).

## **2.1.7 Metodologia**

### **2.1.7.1 Tipo de estudo**

Trata-se de um estudo de intervenção, de caráter quantitativo, descritivo-analítico, do tipo ensaio clínico randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, com execução da fase piloto.

### **2.1.7.2 Local e período de realização**

O estudo será realizado numa clínica de endoscopia digestiva local, na cidade de Passo Fundo, RS, no período compreendido entre agosto de 2022 e julho de 2023.

### 2.1.7.3 População e amostragem

A população será composta por pacientes com doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e hérnia hiatal. A amostra será selecionada de forma não probabilística, por conveniência, a partir dos pacientes atendidos na clínica de endoscopia de setembro de 2022 a fevereiro de 2023 com diagnóstico de DRGE e hérnia hiatal deslizante. Por se tratar de um estudo piloto, 20 pacientes serão alocados nos grupos de intervenção. Assim, inicialmente, essa mesma quantidade de pacientes com essas características será convidada a participar. Se algum participante desistir ou for excluído da pesquisa antes de ser randomizado, no entanto, ele será substituído por outro paciente. Assim, o número de pacientes elegíveis poderá ser maior que 20. Contudo, após randomização e início da intervenção, uma eventual desistência não será substituída. Será considerada uma margem de quatro pacientes adicionais para essas eventuais substituições, de modo que se mais de 24 pacientes precisarem ser convocados, uma emenda ao projeto será submetida para apreciação ética.

Serão incluídos na pesquisa pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, de ambos os sexos, com IMC entre 18,5 e 39,9 kg/m<sup>2</sup>, com queixa principal de pirose (atual se virgem de tratamento ou controlada com inibidor de bomba de prótons) e diagnóstico de hérnia hiatal deslizante (2 cm ou mais) confirmada por endoscopia digestiva, preferencialmente na presença de esofagite de refluxo graus B, C e D de Los Angeles. A pirose deverá ser caracterizada pelo paciente como queimação retroesternal que ascende do epigástrico em direção à região cervical, especialmente no período pós-prandial ou que acorde o paciente à noite.

Serão considerados inelegíveis pacientes que não realizarem regularmente ao menos três refeições por dia, incluindo café da manhã, almoço e jantar. Além disso, serão excluídos os pacientes com dificuldades de cognição e comunicação, com cirurgia esofagogástrica de qualquer natureza, gestantes e lactantes, mulheres em período fértil sem uso de método contraceptivo, uso abusivo de álcool, tabagismo > 10 cigarros/dia, e doença sistêmica descompensada (hipertensão arterial, diabetes mellitus, cirrose, insuficiência renal crônica, doença pulmonar e qualquer quadro infeccioso). Serão também excluídos aqueles participantes que não apresentarem pirose após 5 dias da suspensão do inibidor de bomba de prótons (IBP), caso faça uso prévio, uma vez que não será possível avaliar o controle da pirose em um participante que não apresentar o sintoma.

#### 2.1.7.4 Intervenções

O estudo contará com dois grupos de intervenção, os quais receberão esquemas terapêuticos diferentes. Um dos grupos (controle) administrará um comprimido de pantoprazol sódico 40mg meia hora antes do café da manhã e um comprimido de placebo meia hora antes do almoço, enquanto o outro grupo (experimental) fará o oposto, administrando o placebo meia hora antes do café da manhã e um comprimido de pantoprazol sódico 40mg meia hora antes do almoço. Ambos os grupos realizarão o respectivo tratamento por 14 dias consecutivos, enquanto seguem suas rotinas pessoais normalmente. Durante esse período, continuarão também tomando outras medicações normalmente, sendo vedado apenas o uso de outros fármacos ácido-supressores que podem interferir nos resultados.

Os pacientes realizarão a administração das cápsulas por conta própria. Como estratégia para aumento da adesão dos participantes à intervenção, a equipe de pesquisa se comunicará por mensagens com os participantes, lembrando-os semanalmente do compromisso com o estudo e esclarecendo quaisquer dúvidas.

Ambos os comprimidos, medicamento e placebo, portanto, serão utilizados por todos os pacientes. O primeiro consistirá no medicamento pantoprazol sódico sesqui-hidratado 40mg (Adipept®, Aché Laboratórios Farmacêuticos Ltda) na forma de cápsulas para administração via oral. O segundo será constituído de cápsulas de placebo, idênticas às cápsulas de pantoprazol, preparados por uma farmacêutica da farmácia Natupharma, Passo Fundo - RS.

O pantoprazol sódico será utilizado pelo tempo de efeito mais semelhante ao do omeprazol (disponível na rede pública) quando comparado com o pantoprazol magnésico, de modo a tentar tornar os resultados mais extrapoláveis.

#### 2.1.7.5 Randomização e cegamento

Os participantes serão randomizados e alocados em um dos grupos de intervenção com razão de 1:1. A equipe de pesquisa irá gerar, aleatoriamente pela internet, 20 números compreendidos entre 1 e 99999. Esses números serão passados à farmácia Natupharma, a qual realizará a codificação dos

tratamentos. Metade desses números corresponderá ao tratamento controle e a outra metade ao tratamento experimental. Cada um desses códigos será inscrito em um par de frascos, um contendo o medicamento (pantoprazol sódico) e o outro o placebo. Cada par de frascos corresponde ao tratamento realizado por um paciente. Os frascos serão identificados para serem administrados antes do café da manhã ou antes do almoço, mas não terão identificação do seu conteúdo (se medicamento ou placebo). As cápsulas da medicação e do placebo serão idênticas. Desse modo, nem o paciente nem a equipe de pesquisa terão conhecimento de qual tratamento está sendo ofertado para um determinado paciente. A lista dos códigos e seu tratamento correspondente, após ser disponibilizada pela farmácia, ficará sob a responsabilidade da secretária da clínica onde será realizado o estudo, para revelação somente após a análise dos dados. Assim, será garantido o duplo-cegamento.

Um envelope pardo contendo os 20 números codificados ficará na clínica. Os pacientes que forem elegíveis e aceitarem participar do estudo retirarão desse envelope um número aleatoriamente. O par de frascos correspondente ao número retirado pelo paciente consistirá no tratamento que deverá ser seguido ao longo do estudo.

#### 2.1.7.6 Recrutamento e visitas

Pacientes elegíveis para a pesquisa que fazem acompanhamento na clínica do estudo, selecionados por conveniência, serão abordados individualmente e convidados a participar do projeto. Os participantes não serão convidados para o estudo necessariamente ao mesmo tempo. Cada paciente terá sua participação de forma independente aos demais, não sendo as intervenções realizadas todas simultaneamente.

Inicialmente, o paciente será contatado via telefone celular para receber uma explicação breve da pesquisa e será convidado para comparecer à clínica para melhores esclarecimentos.

Já na visita à clínica, o paciente será oficialmente convidado a participar do estudo. Será orientada a não obrigatoriedade de participação, sendo esta validada apenas mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), apresentado no apêndice A. Será explicado detalhadamente o projeto, informando o papel de sua participação e ressaltando a possibilidade de desistência

a qualquer momento sem prejuízos ou penalidades. Caso haja aceitação, o paciente responderá algumas questões breves presentes na ficha de identificação para caracterização epidemiológica da amostra (APÊNDICE B), a qual será devidamente preenchida por um único pesquisador.

Os pacientes convidados para o estudo poderão apresentar dois perfis: os que não realizam tratamento no momento, e os que estão em uso de algum IBP. Estes dois grupos de paciente serão, a partir daí, conduzidos de forma levemente diferente até a randomização e intervenção.

Os pacientes que não fizerem uso de IBP poderão iniciar seu tratamento já no dia seguinte à visita. Para isso, o paciente será alocado em um dos grupos de intervenção. Será explicado o processo de randomização e pedido para ele retirar um número do envelope, conforme supracitado. O paciente, então, receberá os frascos contendo o tratamento correspondente ao número retirado. Além disso, receberá também uma cópia do diário (APÊNDICE C) e duas cópias do questionário (APÊNDICE D) que deverão ser preenchidos, conforme orientação, ao longo do período do estudo, para acompanhamento dos sintomas e adversidades. Assim, essa visita à clínica será a única para esse perfil de paciente.

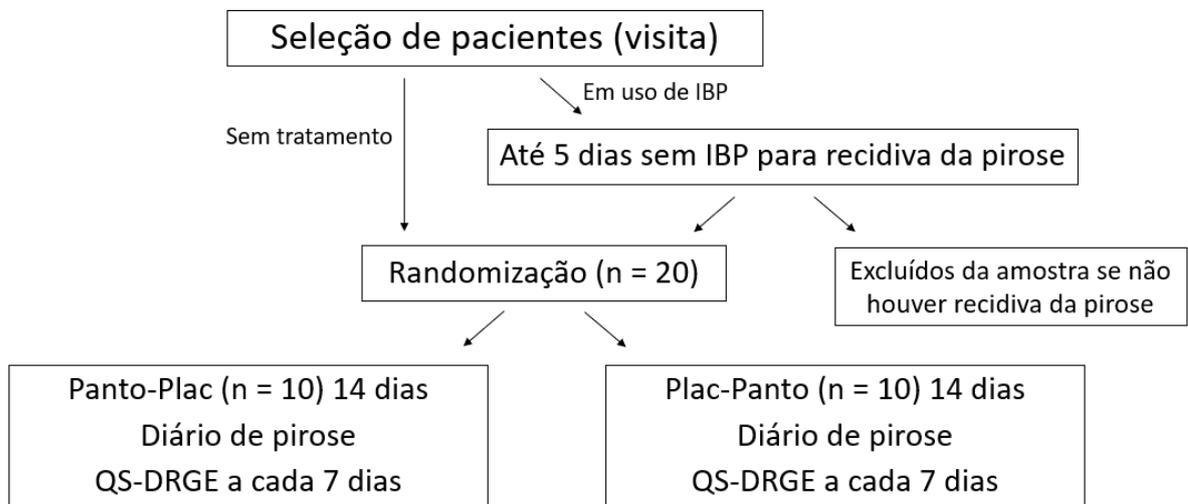
Por outro lado, os pacientes que aceitarem participar do estudo e que estiverem fazendo uso de IBP devem interrompê-lo por até 5 dias a partir do momento do aceite. Se ao final desse período o paciente não apresentar pirose, ele não será incluído na amostra e poderá retomar o uso da medicação, seguindo seu tratamento normalmente. Caso o paciente apresente pirose nesse período sem a medicação, ele deverá contatar a equipe de pesquisa para que seja randomizado e possa iniciar seu esquema terapêutico no dia seguinte ao retorno do sintoma.

Na visita inicial, será fornecido a esses pacientes o diário (APÊNDICE C), no qual eles deverão fazer anotações durante o período sem a medicação. Caso sejam elegíveis e randomizados posteriormente, utilizarão o mesmo diário para anotações durante a intervenção. Ainda, esses pacientes que interromperem o uso de IBP receberão gratuitamente pastilhas mastigáveis de antiácido a base de carbonato de cálcio 500mg (Eno®, GlaxoSmithKline) para alívio dos sintomas, com orientação de uso sob demanda (se necessário), até o início do tratamento com pantoprazol.

Uma vez que o paciente, sem IBP, informe a pirose, será ofertada pelos pesquisadores uma visita domiciliar para realização da randomização e entrega da medicação. Caso o paciente prefira, poderá encontrar os pesquisadores na clínica, ou em outro local a ser combinado. Nesse encontro, portanto, será levado o envelope com os códigos para randomização, e o participante deverá retirar um número, de modo idêntico ao realizado com o outro perfil de pacientes. O participante, então, receberá o tratamento respectivo, bem como duas cópias dos questionários (APÊNDICE D) referentes aos sintomas no período de tratamento, podendo iniciar a intervenção no dia seguinte.

Independentemente do uso prévio de IBP ou não, cada paciente realizará o tratamento por 14 dias, de modo que a partir da randomização todos os pacientes serão tratados igualmente. A figura 1 mostra um esquema com as etapas da pesquisa.

Figura 1 - Fluxograma das etapas do estudo



Fonte: Elaborado pelo autor

#### 2.1.7.7 Acompanhamento e seguimento

Será solicitado ao participante em interrupção de IBP que, no dia em que sentir pirose, entre em contato com a equipe de pesquisa para randomização e início da intervenção. A equipe entrará em contato com os participantes na noite anterior e no dia de início do tratamento para monitoramento. Incentivo à adesão ao protocolo será feito semanalmente. A adesão será avaliada através do preenchimento do diário.

Ao final do período de tratamento, os pacientes serão solicitados a enviar à equipe de pesquisa, de forma eletrônica, os diários e questionários devidamente preenchidos. Se for de preferência dos participantes, os documentos poderão ser entregues presencialmente na clínica do estudo.

A partir deste momento, também, os pacientes poderão retomar o seu tratamento original, caso realizassem, ou poderão retornar à clínica para uma avaliação com o médico responsável da equipe de pesquisa, se não faziam nenhum tratamento. Os pacientes manterão o acompanhamento com seu médico normalmente. Após a análise dos resultados do estudo, independente de ser indicada a superioridade de algum esquema posológico ou não, os pacientes participantes serão contatados para divulgação desses resultados, e, caso algum dos esquemas se mostre superior, será sugerido o ajuste de horário de administração do seu tratamento para aquele que se mostrar mais eficaz.

#### 2.1.7.8 Desfechos

O desfecho principal do presente estudo é o controle da pirose, o qual será avaliado através da frequência e severidade dos episódios durante a intervenção, medidos pelo diário (APÊNDICE C) e questionários (APÊNDICE D) autopreenchidos. Como desfecho secundário, será avaliado a adesão ao tratamento, medida através do diário, o qual deverá conter todas as vezes que as cápsulas foram administradas.

#### 2.1.7.9 Instrumentos, coleta de dados e variáveis

Os dados serão coletados por meio da aplicação de uma ficha de identificação inicial (APÊNDICE B) para caracterização epidemiológica da amostra, e por meio de diário (APÊNDICE C) e questionários (APÊNDICE D) a serem preenchidos repetidamente ao longo do estudo para avaliação dos sintomas da DRGE no período.

A ficha de identificação para caracterização epidemiológica da amostra (APÊNDICE B) será preenchida por um único pesquisador, em forma de entrevista, no momento da visita do paciente à clínica, após a assinatura do TCLE. As características medidas na linha de base serão idade, sexo, cor da pele, estado civil, escolaridade, ocupação, peso, altura, comorbidades e medicamentos, consumo de álcool e tabaco, tempo de diagnóstico, alimentos gatilho para

sintomas e efeitos adversos relacionados ao uso de IBPs. A aplicação será feita em espaço reservado definido pela equipe, a fim de garantir a privacidade dos indivíduos e não afetar a rotina de trabalho do serviço. O peso e a altura do paciente serão aferidos utilizando-se uma balança com medidor de altura.

O diário (APÊNDICE C) deverá ser preenchido pelo paciente a partir do dia em que suspender o IBP anterior, se o fizer (se não, a partir do dia em que iniciar o tratamento), até o último dia de administração do tratamento. O paciente deverá relatar, todos os dias, se tomou as cápsulas e em qual horário, se apresentou pirose diurna ou noturna (relatando o horário), o horário em que comeu as principais refeições do dia e se apresentou algum outro sintoma, incluindo possíveis reações adversas ao medicamento.

O paciente deverá acessar o diário pelo menos três vezes ao dia, incluindo no momento do café da manhã (relatando pirose durante o sono, horário da administração da cápsula e do café da manhã), no almoço (relatando horário da administração da cápsula e do almoço) e na janta (relatando horário da refeição e momentos de pirose diurna, se houver). Se o paciente tiver sintomas após o jantar, poderá acessar novamente o diário (na hora de dormir, por exemplo) para registrar os sintomas noturnos.

Os pacientes serão orientados a tomar as cápsulas 30 minutos antes da refeição subsequente. Entretanto, na maioria das vezes esse horário não é estritamente respeitado na prática clínica. Assim, os pacientes serão orientados a registrarem os horários reais em que tomarem as cápsulas.

Além do diário, também serão preenchidos pelo paciente questionários sobre os sintomas da DRGE (APÊNDICE D) ao longo do estudo. Estes serão respondidos à noite, a cada 7 dias, totalizando dois preenchimentos durante os 14 dias (no sétimo e décimo quarto dia), e avaliarão os sintomas referentes à semana anterior ao preenchimento. O modelo de questionário foi adaptado para este estudo através de um instrumento já validado em língua portuguesa (FORNARI et al., 2004).

Tanto o diário quanto os questionários serão, após preenchidos, entregues à equipe de pesquisa por via eletrônica (ou de forma física, presencialmente, se for de preferência do participante) ao final do estudo.

Para a análise estatística, serão consideradas variáveis dependentes a ocorrência de pirose, avaliada pelos instrumentos do apêndice C, e o escore de sintomas relacionados à DRGE, avaliada no apêndice D através de uma escala

de Likert. Esse escore abrange questões sobre a presença de pirose e regurgitação, avaliando o impacto desses sintomas na vida do paciente. Do total de seis perguntas, cinco delas tem seus resultados classificados de 0 a 5, sendo 0 a ausência de sintomas e 5 sintomas incapacitantes, podendo o escore final variar de 0 a 25. Nesse sentido, um melhor controle da pirose corresponde a menores valores no escore final desse questionário.

#### 2.1.7.10 Processamento, controle de qualidade e análise dos dados

Após a conferência e codificação dos questionários, os dados coletados serão duplamente digitados e validados no *software* de distribuição livre EpiData, versão 3.1, a fim de evitar erros de transcrição. Em seguida, será feita análise estatística no *software* PSPP (distribuição livre), a qual compreenderá média e desvio padrão (ou mediana e intervalo interquartil 25-75%) das variáveis numéricas e frequências absoluta e relativa das variáveis categóricas. Como o desfecho analisado é quantitativo, será utilizado um teste t de Student para amostras independentes, na sua forma paramétrica se os dados tiverem distribuição Gaussiana ou não paramétrica (teste de Mann-Whitney) se os dados forem assimétricos. Variáveis categóricas serão analisadas com teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Valores de  $p < 0,05$  serão considerados estatisticamente significativos.

Os dados dos participantes serão analisados conforme modelo de intenção de tratamento, incluindo todos os participantes que forem randomizados, e análise por protocolo daqueles que finalizarem o estudo com adesão de pelo menos 80% dos dias (12 dias dos 14 totais). Para cálculo da adesão, será considerada apenas a quantidade de dias em que ambas as cápsulas foram tomadas conforme a orientação.

Será avaliada a prevalência de efeitos adversos na amostra com análise por teste exato de Fisher. A partir de todas essas análises, serão elaborados gráficos e tabelas para a apresentação dos dados.

#### 2.1.7.11 Monitoramento dos dados

Os pesquisadores julgam não haver necessidade de monitoramento por parte de um Comitê de Monitoramento de Dados e de Segurança (DSMB). Isso se justifica por tratar-se de um estudo de curta duração, com uma amostra pequena, no qual não avaliamos intervenções em mortalidade ou morbidade severa, e cujas

intervenções realizadas contam com grande quantidade de informações sobre boa tolerância e segurança clínica. Assim, os participantes do estudo não serão expostos a fatores que tragam riscos importantes à sua integridade.

#### 2.1.7.12 Aspectos Éticos

O projeto será inicialmente enviado à clínica onde será realizado o estudo, e após sua autorização mediante assinatura da Declaração de Ciência e Concordância da Instituição (ANEXO A), será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul (CEP/UFFS). Sua execução será iniciada apenas após a aprovação das instituições, mantendo conformidade com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

A concordância de participação será solicitada aos participantes por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A), sendo garantido sigilo e anonimato e proporcionado o direito à desistência a qualquer momento do estudo.

Os riscos aos quais os participantes estão sujeitos incluem, principalmente, os efeitos adversos da medicação disponibilizada, das quais as mais comuns são cefaleia, dor abdominal, diarreia, constipação, flatulência, distensão abdominal e náuseas. Pacientes que apresentarem os efeitos adversos supracitados terão a liberdade de contatar os pesquisadores para definição de conduta e eventual interrupção do estudo.

Além disso, os pacientes que interromperem o uso prévio de IBP estarão sujeitos a experienciar o retorno da pirose. Para alívio desses sintomas, será fornecido aos pacientes um antiácido (carbonato de cálcio) para uso até que iniciem o novo tratamento. Reitera-se que por conta de ser uma suspensão breve da medicação, não haverá maiores complicações além da sensação de pirose, e esses pacientes já iniciarão o tratamento no dia seguinte ao aparecimento do sintoma, não permanecendo desassistidos.

Ainda, pode haver algum constrangimento ou desconforto durante as aplicações dos questionários ou aferição de peso e altura. Essas ações serão realizadas em local privativo, e os pacientes serão assegurados sobre a confidencialidade dessas informações e lembrados que sua participação é voluntária e poderá ser interrompida sem prejuízos na sua relação com o serviço.

Existe, por fim, o risco de identificação e vazamento de dados dos pacientes. Para minimizar esses riscos, os questionários serão identificados por número. Uma

lista com a correspondência entre os nomes dos participantes e os respectivos números de identificação será guardada no computador pessoal do pesquisador, protegido por senha, acessado apenas pelo grupo de pesquisa. Nesse computador serão ainda guardados os documentos digitais (diários e questionários preenchidos durante o período de estudo) enviados pelos participantes. Os documentos físicos (TCLE e ficha de caracterização da amostra, assim como diários e questionários de participantes que optarem por entregá-los fisicamente) ficarão guardados em uma sala privativa da clínica, trancados em um armário. Caso o vazamento de algum dado se concretize, o participante será informado sobre o ocorrido e terá seus dados excluídos da pesquisa.

O contato dos pesquisadores será disponibilizado e de fácil acesso aos participantes para resolução de qualquer dúvida ou adversidade, podendo estes entrar em contato quando acharem necessário.

Caso qualquer um dos riscos supracitados se concretize, a instituição de saúde será informada sobre o ocorrido.

Como benefício direto aos participantes está a possibilidade de melhor controle da pirose. Os benefícios indiretos incluem as informações obtidas através das conclusões do estudo, as quais poderão auxiliar profissionais da saúde a considerar um regime terapêutico alternativo com uma droga já bem estabelecida, tendo impacto positivo no tratamento de pacientes com DRGE.

Esse estudo tem sua relevância no fato de ser o primeiro a avaliar desfechos clínicos com o uso de um inibidor de bomba de prótons antes do almoço para controle da pirose em pacientes com DRGE. A comparação entre o uso proposto e o tratamento padrão é importante para abrir a possibilidade de melhorar a eficácia do tratamento desses pacientes, utilizando-se de um medicamento já bem estudado e com bom perfil de segurança.

As informações coletadas a partir desse estudo serão utilizadas para elaborar um relatório de pesquisa e um artigo científico, o qual será posteriormente submetido para publicação. A confecção do artigo seguirá a recomendação CONSORT. O material do estudo ficará sob a guarda dos pesquisadores, em espaço privativo e seguro supracitado, por um período de cinco anos, sendo posteriormente destruído (incineração de arquivos físicos e exclusão de arquivos digitais de computadores).

O presente estudo, portanto, consiste em um teste temporário e curto de ajuste de posologia, com intervalos curtos de interrupção da medicação prévia e com uso de antiácidos nesse período. Por conta disso, não haverá mudança significativa no curso da doença, nem riscos importantes. Após o término do estudo, o paciente seguirá seu tratamento original, mantendo seu acompanhamento com o médico responsável da equipe de pesquisa. Independente de ser demonstrada ou não a superioridade de algum esquema posológico, os pacientes participantes serão contatados para divulgação dos resultados encontrados, e, caso um dos esquemas se mostre superior, será sugerido o ajuste de horário de administração do seu tratamento para aquele que se mostrar mais eficaz.

### 2.1.8 Recursos

As despesas deste estudo serão responsabilidade da própria equipe de pesquisa, não gerando custos para as instituições participantes.

Quadro 1 - Recursos

Materiais	Quantidade	Valor Unitário	Valor conjunto	Especificações do item
Computador portátil Samsung	1 unidade	R\$4.000,00	R\$4.000,00	X
Impressões	320 unidades	R\$0,15	R\$48,00	Questionários, diários, TCLE
Canetas	1 caixa com 4 unidades	R\$8,00	R\$8,00	Preenchimento dos questionários
Pantoprazol	7 caixas com 42 un (294 un)	R\$42,00	R\$294,00	Adipept® 40mg
Placebo	280 unidades	R\$0,50	R\$140,00	X
Antiácidos	20 envelopes de 8 unidades	R\$8,00	R\$160,00	Eno® Pastilhas Mastigáveis
Farmácia	---	R\$150,00	R\$150,00	Emvasamento e codificação
Total			R\$4.800,00	

Fonte: Elaborado pelo autor

### 2.1.9 Cronograma

Quadro 2 - Cronograma

Atividades	2022					2023						
	A	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J	J
Revisão de literatura	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Apreciação Ética	X	X	X									
Coleta de dados			X	X	X	X	X					
Processamento e análise de dados							X	X	X			
Redação e divulgação dos resultados									X	X	X	
Envio de relatório final ao CEP/UFFS												X

Fonte: Elaborado pelo autor

### 2.1.10 Referências

ARMSTRONG, D. et al. Symptom relief in gastroesophageal reflux disease: a randomized, controlled comparison of pantoprazole and nizatidine in a mixed patient population with erosive esophagitis or endoscopy-negative reflux disease. **The American journal of gastroenterology**, v. 96, n. 10, p. 2849-2857, 2001. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11695354/>>. Acesso em: 31/05/2022.

BARDOU, M.; MARTIN, J. Pantoprazole: from drug metabolism to clinical relevance. **Expert opinion on drug metabolism & toxicology**, v. 4, n. 4, p. 471-483, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1517/17425255.4.4.471>>. Acesso em: 31/05/2022.

CHAPELLE, N. et al. The pharmacotherapeutic management of gastroesophageal reflux disease (GERD). **Expert opinion on pharmacotherapy**, v. 22, n.2, p.219-227, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1817385>>. Acesso em: 31/05/2022.

DENT, J. et al. Systematic review: patterns of reflux-induced symptoms and esophageal endoscopic findings in large-scale surveys. **Clinical gastroenterology and hepatology**, v. 10, n. 8, p. 863-873, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.02.028>>. Acesso em: 31/05/2022.

DICKMAN, R. et al. Comparison of Clinical Characteristics of Patients With Gastroesophageal Reflux Disease Who Failed Proton Pump Inhibitor Therapy Versus Those Who Fully Responded. **Journal of Neurogastroenterology and Motility**, v. 17, n. 4, p. 387-394, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.5056/jnm.2011.17.4.387>>. Acesso em: 31/05/2022.

EUSEBI, L. H. et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. **Gut**, v. 67, n. 3, p. 430-440, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313589>>. Acesso em: 31/05/2022.

EL-SERAG, H.; BECHER, A.; JONES, R. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 32, n. 6, p. 720-737, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04406.x>>. Acesso em: 31/05/2022.

EL-SERAG, H. et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. **Gut**, v. 63, n. 6, p. 871-880, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304269>>. Acesso em: 31/05/2022.

FACKLER, W. K. et al. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. **Gastroenterology**, v. 122, n. 3, p. 625-632, 2002. Disponível em: <<https://doi.org/10.1053/gast.2002.31876>>. Acesso em: 31/05/2022.

FARLEY, A.; WRUBLE, L. D.; HUMPHRIES, T. J. Rabeprazole versus ranitidine for the treatment of erosive gastroesophageal reflux disease: a double-blind, randomized clinical trial. Rabeprazole Study Group. **The American journal of**

**gastroenterology**, v. 95, n. 8, p. 1894-1899, 2000. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.02233.x>>. Acesso em: 31/05/2022.

FASS, R. et al. Treatment of patients with persistent heartburn symptoms: a double-blind, randomized trial. **Clinical gastroenterology and hepatology**, v. 4, n.1, p. 50-56, 2006. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s1542-3565\(05\)00860-8](https://doi.org/10.1016/s1542-3565(05)00860-8)>. Acesso em: 31/05/2022.

FORNARI, F. et al. Questionário de sintomas na doença do refluxo gastroesofágico. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 41, n. 4, p. 263-267, 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-28032004000400012>>. Acesso em: 31/05/2022.

FOSSMARK, R.; MARTINSEN, T. C.; WALDUM, H. L. Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors - Evidence and Plausibility. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 20, p. 5203, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/ijms20205203>>. Acesso em: 31/05/2022.

GYAWALI, C. P. et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. **Gut**, v. 67, n. 7, p. 1351-1362, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314722>>. Acesso em: 31/05/2022.

HEIN, J. Comparison of the efficacy and safety of pantoprazole magnesium and pantoprazole sodium in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease: a randomized, double-blind, controlled, multicentre trial. **Clinical drug investigation**, v. 31, n. 9, p. 655-664, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.2165/11590270-000000000-00000>>. Acesso em: 31/05/2022.

HENDEL, J.; HENDEL, L.; AGGESTRUP, S. Morning or evening dosage of omeprazole for gastro-oesophageal reflux disease? **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 9, n. 6, p. 693-697, 1995. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.1995.tb00440.x>>. Acesso em: 31/05/2022.

ICHIKAWA, H. et al. Rapid metabolizer genotype of CYP2C19 is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 31, n. 4, p. 716-726, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/jgh.13233>>. Acesso em: 31/05/2022.

KAHRILAS, P. J.; KIM, H. C.; PANDOLFINO, J. E. Approaches to the Diagnosis and Grading of Hiatal. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 22, n. 4, p. 601-616, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bpg.2007.12.007>>. Acesso em: 31/05/2022.

KASAPIDIS, P. et al. Effect of hiatal hernia on esophageal manometry and pH-metry in gastroesophageal reflux disease. **Digestive diseases and sciences**, v. 40, n. 12, p. 2724-2730, 1995. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/BF02220466>>. Acesso em: 31/05/2022.

KATZ, P. O. et al. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. **The American journal of gastroenterology**, v.

117, n. 1, p. 27-56, 2022. Disponível em:

<<https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001538>>. Acesso em: 31/05/2022.

KNUTSSON, A.; BØGGILD, H. Gastrointestinal disorders among shift workers.

**Scandinavian Journal of Work, Environment & Health**, v. 36, n. 2, p. 85-95, 2010.

Disponível em: <<https://doi.org/10.5271/sjweh.2897>>. Acesso em: 31/05/2022.

KOJIMA, Y. et al. Does the Novel Potassium-Competitive Acid Blocker Vonoprazan

Cause More Hypergastrinemia than Conventional Proton Pump Inhibitors? A

Multicenter Prospective Cross-Sectional Study. **Digestion**, v. 97, n. 1, p.70-75, 2018.

Disponível em: <<https://doi.org/10.1159/000484217>>. Acesso em: 31/05/2022.

KONTUREK, P. C.; BRZOZOWSKI, T.; KONTUREK, S. J. Gut clock: implication of

circadian rhythms in the gastrointestinal tract. **Journal of Physiology and**

**Pharmacology**, v. 62, n. 2, p. 139-150, abr. 2011. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21673361/>>. Acesso em: 31/05/2022.

LEE, R. D. et al. The effect of time-of-day dosing on the pharmacokinetics and

pharmacodynamics of dexlansoprazole MR: evidence for dosing

flexibility with a Dual Delayed Release proton pump inhibitor. **Alimentary**

**Pharmacology & Therapeutics** v. 31, n. 9, p. 1001-1011, maio 2010. Disponível

em: <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04272.x>>. Acesso em: 31/05/2022.

LEE, R. D. et al. Clinical trial: the effect and timing of food on the pharmacokinetics

and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR, a novel dual delayed release

formulation of a proton pump inhibitor – evidence for dosing flexibility. **Alimentary**

**Pharmacology & Therapeutics**, v. 29, n. 8, p. 824-833, abr. 2009. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.03979.x>>. Acesso em: 31/05/2022.

LI, S. et al. The effects of baclofen for the treatment of gastroesophageal reflux

disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Gastroenterology**

**Research and Practice**. ID 307805, 2014. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1155/2014/307805>>. Acesso em: 31/05/2022.

MARET-OUDA, J.; MARKAR, S. R.; LAGERGREN, J. Gastroesophageal Reflux

Disease: A Review. **JAMA**, v. 324, n. 24, p. 2536-2547, dez. 2020. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1001/jama.2020.21360>>. Acesso em: 31/05/2022.

MINER JR, P. et al. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole,

omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. **The**

**American journal of gastroenterology**, v. 98, n. 12, p. 2616-2620, 2003. Disponível

em: <<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.08783.x>>. Acesso em: 31/05/2022.

MOORE, J. G.; ENGLERT JR, E. Circadian rhythm of gastric acid secretion in man.

**Nature**, v. 226, n. 5252, p. 1261-1262, jun. 1970. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1038/2261261a0>>. Acesso em: 31/05/2022.

MOORE, J. G.; HALBERG, F. Circadian Rhythm of Gastric Acid Secretion in Men

with Active Duodenal Ulcer. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 31, n. 11, p.1185-

1191, nov. 1986. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/BF01296516>>. Acesso em: 31/05/2022.

MORAES-FILHO, J. P. P. et al. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease: an evidence-based consensus. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 47, n. 1, p. 99-115, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-28032010000100017>>. Acesso em: 31/05/2022.

MORAES-FILHO, J. P. P. et al. Prevalence of heartburn and gastroesophageal reflux disease in the urban Brazilian population. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 42, n. 5, p. 122-127, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-28032005000200011>>. Acesso em: 31/05/2022.

MORAES-FILHO, J. P. P. et al. Randomised clinical trial: daily pantoprazole magnesium 40 mg vs. esomeprazole 40 mg for gastro-oesophageal reflux disease, assessed by endoscopy and symptoms. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 39, n. 1, p. 47-56, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/apt.12540>>. Acesso em: 31/05/2022.

MÜSSIG, S. et al. Morning and evening administration of pantoprazole: a study to compare the effect on 24-hour intragastric pH. **European journal of gastroenterology & hepatology**, v. 9, n. 6, p. 599-602, 1997. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/00042737-199706000-00009>>. Acesso em: 31/05/2022.

NESS-JENSEN, E. et al. All-cause and cancer-specific mortality in GORD in a population-based cohort study (the HUNT study). **Gut.**, v. 67, n. 2, p. 209-215, fev. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312514>>. Acesso em: 31/05/2022.

OSHIMA, T.; MIWA, H. Potent Potassium-competitive Acid Blockers: A New Era for the Treatment of Acid-related Diseases. **Journal of Neurogastroenterology and Motility**, v. 24, n.3, p.334-344, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.5056/jnm18029>>. Acesso em: 31/05/2022.

PANDA, S.; HOGENESCH, J. B.; KAY, S. A. Circadian rhythms from flies to human. **Nature**, v. 417, n. 6886, p. 329-335, 2002. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/417329a>>. Acesso em: 31/05/2022.

PAN, J. et al. Alcohol Consumption and the Risk of Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. **Alcohol and Alcoholism**, v. 34, n. 1, p. 62-69, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/alcalc/agy063>>. Acesso em: 31/05/2022.

REMES-TROCHE, J. M. et al. Efficacy, safety, and tolerability of pantoprazole magnesium in the treatment of reflux symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD): a prospective, multicenter, post-marketing observational study. **Clinical drug investigation**, v. 34, n. 2, p. 83-93, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s40261-013-0135-4>>. Acesso em: 31/05/2022.

REN, L-H. et al. Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 9, p. 2412-2419, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i9.2412>>. Acesso em: 31/05/2022.

SACHS, G.; SCHIN, J. M.; HOWDEN, C. W. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 23, s. 2, p. 2-8, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02943.x>>. Acesso em: 31/05/2022.

SAITOH, T. et al. Intra-gastric acidity and circadian rhythm. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 55, n. 1, p. 138-141, 2001. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0753-3322\(01\)90019-8](https://doi.org/10.1016/s0753-3322(01)90019-8)>. Acesso em: 31/05/2022.

SANDERS, S. W. et al. Circadian differences in pharmacological blockade of meal-stimulated gastric acid secretion. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 6, n. 2, 187-193, abr. 1992. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.1992.tb00262.x>> Acesso em: 31/05/2022.

SCHNOLL-SUSSMAN, F.; NIEC, R.; KATZ, P. O. Proton Pump Inhibitors: The Good, Bad, and Ugly. **Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America**, v. 30, n. 2, p. 239-251, abr. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.giec.2019.12.005>>. Acesso em: 31/05/2022.

SCIDA, S. et al. Relationship between Helicobacter pylori infection and GERD. **Acta Biomedica**, v. 89, n. 8, p. 40-43, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.23750/abm.v89i8-S.7918>>. Acesso em: 31/05/2022.

STRAND, D. S.; KIM, D.; PEURA, D. A. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. **Gut and Liver**, v. 11, n. 1, p. 27-37, jan. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.5009/gnl15502>>. Acesso em: 31/05/2022.

TACK, J.; PANDOLFINO, J. E. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. **Gastroenterology**, v. 154, n. 2, p.277-288, jan. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.09.047>>. Acesso em: 31/05/2022.

TALLEY, N. J. et al. Esomeprazole 20 mg maintains symptom control in endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a controlled trial of 'on-demand' therapy for 6 months. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 15, n. 3, p. 347-354, 2001. Disponível em: <<https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2001.00943.x>>. Acesso em: 31/05/2022.

THOMSON, A. B. R. et al. Comparison of the effects of fasting morning, fasting evening and fed bedtime administration of tenatoprazole on intra-gastric pH in healthy volunteers: a randomized three-way crossover study. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 23, n. 8, p. 1179-1187, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02781.x>>. Acesso em: 31/05/2022.

VAKIL, N. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. **The American journal of**

**gastroenterology**, v. 101, n. 8, p. 1900-1920, 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16928254/>>. Acesso em: 31/05/2022.

VAN HERWAARDEN, M. A.; SAMSON, M.; SMOUT, A. J. P. M. Excess gastroesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient LES relaxations. **Gastroenterology**, v. 119, n. 6, p. 1439-1446, 2000. Disponível em: <<https://doi.org/10.1053/gast.2000.20191>>. Acesso em: 31/05/2022.

VAN HERWAARDEN, M. A.; SAMSON, M.; SMOUT, A. J. P. M. The role of hiatus hernia in gastro-oesophageal reflux disease. **European journal of gastroenterology & hepatology**, v. 16, n. 9, p. 831-835, 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/00042737-200409000-00003>>. Acesso em: 31/05/2022.

WAGHRAY, A. et al. Optimal Omeprazole Dosing and Symptom Control: A Randomized Controlled Trial (OSCAR Trial). **Digestive Diseases and Sciences**, v. 61, n. 1, p. 158-166, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10620-018-5235-9>>. Acesso em: 31/05/2022.

WANG, Y. et al. Additional bedtime H2-receptor antagonist for the control of nocturnal gastric acid breakthrough. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 7, n. 4, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD004275.pub3>>. Acesso em: 31/05/2022.

WILDER-SMITH, C. et al. The effects of dose and timing of esomeprazole administration on 24-h, daytime and night-time acid inhibition in healthy volunteers. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 32, n. 10, p.1249-1256. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04469.x>>. Acesso em: 31/05/2022.

### 2.1.11 Apêndices

#### APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Prezado(a) participante:

Você, que tem idade igual ou superior a 18 anos, está sendo convidado a participar de uma pesquisa intitulada **“Efeito do pantoprazol sódico antes do almoço versus antes do café da manhã no controle da pirose em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico: um ensaio clínico randomizado em fase piloto”**, desenvolvida pelo acadêmico Eduardo Baldo Mesa Casa, do curso de graduação em Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), campus Passo Fundo-RS, sob orientação do Professor Dr. Fernando Fornari.

O objetivo central do estudo é avaliar o alívio da azia nos pacientes com doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) por meio da administração de dois esquemas de tratamento com o mesmo medicamento: um deles administrando o medicamento antes do café da manhã, e o outro antes do almoço. Assim, será buscado comparar esses dois períodos de administração, para verificar se um deles se mostra superior ao outro. Essa pesquisa é importante porque a azia é uma queixa muito comum e que tem grande impacto na qualidade de vida dos portadores da doença do refluxo, e há motivos para acreditar que o simples fato de mudar o horário de administração da medicação, que é normalmente utilizada antes do café da manhã, possa ajudar no alívio desses sintomas, principalmente se eles acontecem durante à noite.

Você está sendo convidado a participar da pesquisa por apresentar um quadro clínico de interesse, tendo idade igual ou superior a 18 anos, com manifestação de azia (seja essa controlada por medicamento ou não), com diagnóstico de hérnia de hiato confirmada por endoscopia digestiva. Sua participação é muito importante para a condução desse estudo, pois só assim será possível avaliar se uma forma de administração do medicamento é superior à outra, o que pode auxiliar no tratamento de tantas outras pessoas que apresentem um quadro semelhante ao seu.

Sua participação, entretanto, não é obrigatória, e você tem plena autonomia para decidir se quer ou não participar, bem como desistir de colaborar com o estudo no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação e sem

qualquer forma de penalização. Você, portanto, não terá nenhum prejuízo no atendimento recebido neste estabelecimento de saúde caso decida não participar da pesquisa ou caso desista no andamento dela.

Você não receberá remuneração ou outro tipo de recompensa nesta pesquisa, sendo sua participação voluntária.

Serão garantidas a confidencialidade e a privacidade das informações por você prestadas. Qualquer dado que possa identificá-lo será omitido na divulgação dos resultados da pesquisa, e o material coletado será armazenado em local seguro.

Caso você deseje que seu nome ou de sua instituição conste no trabalho final desta pesquisa, seu desejo será atendido. Isso fica, entretanto, a seu critério, sendo garantido sigilo de todas as suas informações se assim preferir.

A qualquer momento, durante a pesquisa, ou posteriormente, você poderá solicitar do pesquisador informações sobre sua participação e/ou sobre a pesquisa, o que poderá ser feito através dos meios de contato deixados ao final deste termo.

A sua participação na pesquisa consistirá, após a assinatura deste termo e uma breve entrevista (5-10 min) para preenchimento de uma ficha de dados de identificação (para a qual você será pesado e terá a altura medida), na interrupção por 5 dias do medicamento atual de tratamento, se houver, e então a administração do tratamento fornecido pelos pesquisadores, por 14 dias. Nesse período você deverá preencher um diário no qual irá relatar quando sentir azia ou outro sintoma, e os horários em que tomar as medicações e fizer as refeições principais do dia. Você deverá preencher o diário ao menos três vezes ao dia, incluindo café, almoço e janta. Além disso, a cada 7 dias (ou seja, duas vezes ao longo do tratamento de 14 dias) será pedido para você responder um questionário de apenas 6 perguntas sobre seus sintomas para avaliar o quanto eles interferem nas suas atividades diárias. Você será contatado pelos pesquisadores semanalmente para ser lembrado do compromisso com os preenchimentos.

O tratamento oferecido pelos pesquisadores consistirá em tomar uma cápsula do medicamento (pantoprazol sódico 40mg, Adipept®) e uma cápsula do placebo por dia (o placebo se trata de uma cápsula idêntica, em aparência, ao medicamento, porém sem conter princípio ativo algum, ou seja, cuja composição não tem efeito farmacológico). Uma das cápsulas será tomada antes do café da manhã, e a outra antes do almoço. Elas deverão ser tomadas preferencialmente 30 minutos antes da refeição seguinte. Os participantes serão separados em dois grupos, sendo que um

grupo (chamado de controle, que significa o tratamento padrão utilizado pelos médicos) irá tomar o medicamento antes do café, e o placebo antes do almoço. O outro grupo (chamado de experimental) irá fazer o oposto, tomando o placebo antes do café e o medicamento antes do almoço. No entanto, como as duas cápsulas são idênticas, nem os participantes nem os pesquisadores saberão qual será o tipo de tratamento realizado por cada paciente. Os frascos contendo os medicamentos e placebos, fornecidos aos participantes, são identificados por códigos, e eles só serão revelados ao término do estudo. A função do placebo é justamente fazer com que não se saiba em qual momento o participante está tomando o medicamento verdadeiro e em qual momento está tomando a cápsula sem princípio ativo. Esse chamado cegamento é importante para evitar que o fato de saber o horário em que está tomando a medicação verdadeira possa influenciar de alguma forma os resultados da pesquisa.

Se você concordar em participar do estudo e não estiver em tratamento para doença do refluxo gastroesofágico no momento, após a assinatura desse termo e da entrevista para preenchimento da ficha de dados de identificação você já será sorteado em um dos grupos citados, para receber os frascos com o devido esquema de tratamento.

Se você estiver em uso de algum medicamento pertencente à classe denominada de “inibidores da bomba de prótons” (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, dexlansoprazol...), você será solicitado a interromper seu uso por um período de até 5 dias, a partir do dia seguinte à assinatura deste termo. Se ao final desse período você não apresentar azia em nenhum momento, você não será incluído no estudo, visto que sem a presença desse sintoma não será possível realizar a medição desejada no estudo. Assim, poderá retomar o uso do medicamento e seguir seu tratamento e acompanhamento médico normalmente. Se, por outro lado, você sentir azia em algum momento após a retirada do medicamento, você será incluído no estudo e poderá iniciar o tratamento no dia seguinte ao aparecimento dos sintomas. Caso isso aconteça, a equipe de pesquisa oferecerá uma visita domiciliar para que você seja sorteado em um dos grupos e inicie o tratamento. Caso prefira, poderá encontrar os pesquisadores nesta clínica, ou em outro local que não a sua residência. Para aliviar o desconforto ao qual você estará sendo exposto durante esse período sem a medicação, a equipe de pesquisa irá

fornecer gratuitamente um antiácido que poderá ser utilizado até o início do tratamento com pantoprazol.

O tratamento, então, será feito por 14 dias, ao longo dos quais deverá ser preenchido o diário (todos os dias, o que deverá levar cerca de 5 minutos por dia) e questionário de sintomas (a cada 7 dias, sendo que cada preenchimento também deverá levar em torno de 5 minutos).

Após o término desses 14 dias, a sua participação na pesquisa estará encerrada. Nesse momento, você deverá enviar, de forma eletrônica, o diário e questionários devidamente preenchidos, pelos meios de contato disponibilizados ao final deste documento, ou se preferir, poderá entregá-los fisicamente nesta clínica. A partir desse momento, você poderá retomar o seu tratamento anterior à realização deste estudo. Se você não estava fazendo nenhum tratamento, poderá retornar a esta clínica para discutir com o médico responsável a condução do seu caso.

Quando a análise dos resultados for finalizada, independente de ser verificada a superioridade de algum dos esquemas de tratamento ou não, você será contatado por telefone para a divulgação dos resultados, e, caso um dos esquemas se mostre superior, será sugerido, em uma conversa com o médico responsável, o ajuste do horário de administração da sua medicação para aquele que se mostrar mais eficaz.

Ao final da pesquisa, ainda, todo material será mantido em arquivo, físico ou digital, em local seguro e acessado apenas pela equipe da pesquisa (melhor descrito mais adiante), por um período de cinco anos.

Os benefícios da participação do estudo incluem a medicação que você receberá gratuitamente e que funcionará para o alívio dos sintomas. Além disso, as conclusões desse estudo poderão auxiliar profissionais da saúde a tomar melhores decisões na escolha do tratamento de azia, o que pode indiretamente beneficiar você e os outros pacientes com doença do refluxo gastroesofágico.

Quanto aos riscos da participação, os principais são os efeitos adversos do pantoprazol, que, apesar de incomuns, incluem dor de cabeça, dor abdominal, diarreia, constipação, náuseas, gases e distensão abdominal. Para minimizar qualquer dano proveniente desses efeitos, o contato dos pesquisadores está sendo disponibilizado para que você possa comunicar imediatamente qualquer efeito indesejado, para que seja então decidida uma conduta.

Outro risco relacionado ao estudo é o retorno da azia após a interrupção do medicamento que você está em uso no momento, caso esteja. Para diminuir o

possível desconforto, você receberá gratuitamente um outro medicamento antiácido na forma de pastilhas mastigáveis (carbonato de cálcio 500mg, Eno®) para usar até começar o tratamento que estamos propondo. Ainda, para evitar ficar bastante tempo com sintomas, no dia seguinte ao início da azia você já poderá iniciar o tratamento.

Além disso, você pode sentir algum constrangimento ou desconforto ao responder algum questionário ou ao ter seu peso e altura medidos. Para diminuir esse risco, esses procedimentos serão feitos em um local privativo, e essas informações serão confidenciais.

Por fim, existe ainda o risco de identificação e vazamento dos dados coletados. Para minimizar esses riscos, os questionários serão identificados por um número, não contendo seu nome. A equipe de pesquisadores terá guardada, em um computador de uso pessoal, protegido por senha, uma lista que irá identificar os números dos questionários aos respectivos pacientes. Nesse mesmo computador serão guardados os documentos digitais que você irá preencher e enviar aos pesquisadores (diário e questionários), caso opte por enviá-los de forma eletrônica. Os documentos físicos (este termo e a ficha de caracterização que você responderá em seguida, se concordar em participar, bem como os diários e questionários caso prefira entregá-los fisicamente) ficarão guardados em uma sala privativa da clínica, trancados em um armário. Caso ocorra o vazamento de algum dado, você será informado e seus dados serão excluídos da pesquisa.

Expostos todos os riscos, você está sendo lembrado de que sua participação é voluntária e poderá ser interrompida em qualquer momento do estudo, sem que haja qualquer tipo de prejuízo.

Caso se sinta prejudicado por qualquer motivo, a aceitação deste termo não o impede de buscar indenização.

Após o término dessa pesquisa, os resultados serão divulgados em publicação científica, mantendo sigilo de todos os dados pessoais.

Caso concorde em participar, uma via deste termo ficará em seu poder e a outra será entregue ao pesquisador. Não receberá cópia deste termo, mas apenas uma via.

Desde já agradecemos sua colaboração.

Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, fique à vontade para entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFFS:

Telefone: (49) 2049-3745

E-Mail: cep.uffs@uffs.edu.br

Endereço para correspondência: Universidade Federal da Fronteira Sul/UFFS - Comitê de Ética em Pesquisa da UFFS, Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul, CEP 89815-899 Chapecó - Santa Catarina – Brasil)

CAAE: 60802322.0.0000.5564

Número do Parecer de aprovação no CEP/UFFS: 5.614.913

Data de Aprovação: 30/08/2022

Contato profissional com o pesquisador responsável:

Prof. Dr. Fernando Fornari – Coordenador do projeto

Tel: (54) 9969-2163

E-Mail: fernandofornari@gmail.com

Endereço para correspondência: Clínica Endopasso, Rua Uruguai 1555, térreo, CEP 99010-112 – Centro, Passo Fundo – RS.

Contato do acadêmico pesquisador:

Eduardo Baldo Mesa Casa

Tel: (54) 99988-8774

E-Mail: dudubaldo5401@gmail.com

Passo Fundo, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

---

Assinatura do Pesquisador Responsável

Declaro que entendi os objetivos e condições de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Nome completo do(a) participante:

---

Assinatura do(a) participante:

---

**APÊNDICE B – FICHA DE IDENTIFICAÇÃO PARA CARACTERIZAÇÃO DA  
AMOSTRA**

**Número da ficha:** \_\_\_\_\_

1. Idade: \_\_\_\_\_

2. Sexo: \_\_\_\_\_

3. Cor da pele/origem étnica: \_\_\_\_\_

4. Estado civil: \_\_\_\_\_

5. Escolaridade: \_\_\_\_\_

6. Ocupação: \_\_\_\_\_

7. Peso: \_\_\_\_\_

8. Altura: \_\_\_\_\_

9. Comorbidades e medicamentos: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

10. Consumo de álcool: \_\_\_\_\_

11. Consumo de tabaco: \_\_\_\_\_

12. Há quantos anos tem diagnóstico de doença do refluxo gastroesofágico?

\_\_\_\_\_

13. Você tem algum gatilho específico para azia (ex. álcool, café, comidas apimentadas)?

\_\_\_\_\_

14. Já apresentou algum efeito colateral pelo uso de um inibidor de bomba de prótons (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol, dexlansoprazol...)?

\_\_\_\_\_

## APÊNDICE C – DIÁRIO PARA REGISTRO DA PIROSE

**Registro do tratamento:** \_\_\_\_\_

Dia	Hora que teve pirose (noite anterior)	Hora do medicamento e da refeição	Hora do medicamento e da refeição	Hora que teve pirose (durante o dia)	Hora do jantar	Outros sintomas e horário
		Café	Almoço			
1*		-----	-----			
2*		-----	-----			
3*		-----	-----			
4*		-----	-----			
5*		-----	-----			
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						

9						
10						
11						
12						
13						
14						

\*Período de suspensão do IBP, antes de iniciar o tratamento. Quando o tratamento for iniciado, pular direto para o Dia 1.

## APÊNDICE D – QUESTIONÁRIO DE SINTOMAS NA DRGE (QS-DRGE)

### Questionário de sintomas na DRGE

**Registro do tratamento:** \_\_\_\_\_

Para **cada pergunta** marque um **X** no número que achar mais parecido com os seus sintomas, de acordo com o que você sentiu nos **últimos 7 dias**. 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?	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
2) sente azia no período diurno?	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
3) sente azia após o jantar?	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
4) a azia acorda você durante o sono?	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
5) volta líquido ou alimento do estômago em direção à boca?	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
6) Qual o grau de satisfação você diria que está com a sua saúde atual?	Satisfeito	Mais ou menos	Insatisfeito			

**2.1.12 Anexos****ANEXO A – DECLARAÇÃO DE CIÊNCIA E CONCORDÂNCIA DAS  
INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS**

Com o objetivo de atender às exigências para obtenção de parecer do Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos, Luiz Fernando Madalosso, o representante legal da instituição Clínica Endopasso envolvida no projeto de pesquisa intitulado “Efeito do pantoprazol sódico antes do almoço versus antes do café da manhã no controle da pirose em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico: um ensaio clínico randomizado em fase piloto” declara estar ciente e de acordo com seu desenvolvimento nos termos propostos, salientando que os pesquisadores deverão cumprir os termos da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e as demais legislações vigentes.

---

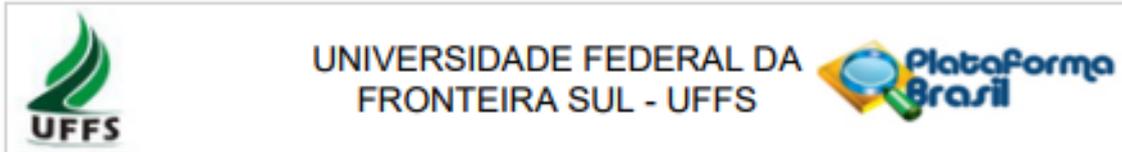
**Assinatura do Pesquisador Responsável**

---

**Assinatura e Carimbo do responsável da Instituição**

Passo Fundo, \_\_\_\_\_ de julho de 2022.

## ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** EFEITO DO PANTOPRAZOL SÓDICO ANTES DO ALMOÇO VERSUS ANTES DO CAFÉ DA MANHÃ NO CONTROLE DA PIROSE EM PACIENTES COM DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO EM FASE PILOTO

**Pesquisador:** Fernando Fornari

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 60802322.0.0000.5564

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - CAMPUS PASSO FUNDO

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.614.913

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de reapresentação do protocolo de pesquisa intitulado "EFEITO DO PANTOPRAZOL SÓDICO ANTES DO ALMOÇO VERSUS ANTES DO CAFÉ DA MANHÃ NO CONTROLE DA PIROSE EM PACIENTES COM DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO EM FASE PILOTO" no qual o pesquisador responsável respondeu adequadamente todas as pendências indicadas no parecer número 5.572.516

#### Objetivo da Pesquisa:

Transcrição dos objetivos:

\*Objetivo Primário:

Avaliar o efeito da administração de inibidor de bomba de prótons (IBP) antes do almoço versus antes do café da manhã no controle da pirose em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico erosiva e hérnia hiatal.

Objetivo Secundário:

Comparar a adesão ao uso do medicamento antes do almoço e antes do café por um período de 14 dias.\*

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Transcrição dos Riscos e Benefícios:

**Endereço:** Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar  
**Bairro:** Área Rural **CEP:** 89.815-899  
**UF:** SC **Município:** CHAPECÓ  
**Telefone:** (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DA  
FRONTEIRA SUL - UFFS

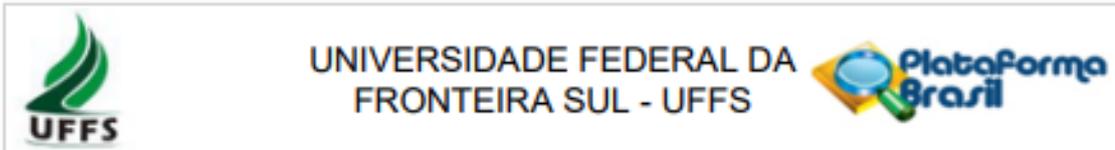


Continuação do Parecer: 5.614.913

**\*Riscos:**

Os riscos aos quais os participantes estão sujeitos incluem, principalmente, os efeitos adversos da medicação disponibilizada, das quais as mais comuns são cefaleia, dor abdominal, diarreia, constipação, flatulência, distensão abdominal e náuseas. Pacientes que apresentarem os efeitos adversos supracitados terão a liberdade de contatar os pesquisadores para definição de conduta e eventual interrupção do estudo. Além disso, os pacientes que interromperem o uso prévio de IBP estarão sujeitos a experimentar o retorno da pirose. Para alívio desses sintomas, será fornecido aos pacientes um antiácido (carbonato de cálcio) para uso até que iniciem o novo tratamento. Reitera-se que por conta de ser uma suspensão breve da medicação, não haverá maiores complicações além da sensação de pirose, e esses pacientes já iniciarão o tratamento no dia seguinte ao aparecimento do sintoma, não permanecendo desassistidos. Ainda, pode haver algum constrangimento ou desconforto durante as aplicações dos questionários ou aferição de peso e altura. Essas ações serão, portanto, realizadas em local privativo, e os pacientes serão assegurados sobre a confidencialidade dessas informações e lembrados que sua participação é voluntária e poderá ser interrompida sem prejuízos na sua relação com o serviço. Existe, por fim, o risco de identificação e vazamento de dados dos pacientes. Para minimizar esses riscos, os questionários serão identificados por número. Uma lista com a correspondência entre os nomes dos pacientes e os respectivos números de identificação será guardada no computador pessoal do pesquisador, protegido por senha, acessado apenas pelo grupo de pesquisa. Nesse computador serão ainda guardados os documentos digitais (diários e questionários preenchidos durante o período de estudo) enviados pelos participantes. Os documentos físicos (TCLE e ficha de caracterização da amostra, bem como diários e questionários de participantes que optarem por entregá-los fisicamente) ficarão guardados em uma sala privativa da clínica, trancados em um armário. Caso o vazamento de algum dado se concretize, o participante será informado sobre o ocorrido e terá seus dados excluídos da pesquisa. O contato dos pesquisadores será disponibilizado e de fácil acesso aos

**Endereço:** Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar  
**Bairro:** Área Rural **CEP:** 89.815-899  
**UF:** SC **Município:** CHAPECO  
**Telefone:** (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 5.814.913

participantes para resolução de qualquer dúvida ou adversidade, podendo estes entrar em contato quando acharem necessário. Caso qualquer um dos riscos supracitados se concretize, a instituição de saúde será informada sobre o ocorrido.

**Benefícios:**

Como benefício direto aos participantes está a possibilidade de melhor controle da pirose. Os benefícios indiretos incluem as informações obtidas através das conclusões do estudo, as quais poderão auxiliar profissionais da saúde a considerar um regime terapêutico alternativo com uma droga já bem estabelecida, tendo impacto positivo no tratamento de pacientes com DRGE."

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de reapresentação do protocolo de pesquisa intitulado "EFEITO DO PANTOPRAZOL SÓDICO ANTES DO ALMOÇO VERSUS ANTES DO CAFÉ DA MANHÃ NO CONTROLE DA PIROSE EM PACIENTES COM DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO EM FASE PILOTO" no qual o pesquisador responsável respondeu adequadamente todas as pendências indicadas no parecer número 5.572.516

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O pesquisador responsável anexou adequadamente os documentos indicados a seguir:

- Carta de resposta às pendências
- Projeto completo atualizado
- TCLE atualizado

**Recomendações:**

# Considerando a atual pandemia do novo coronavírus, e os impactos imensuráveis da COVID-19 (Coronavirus Disease) na vida e rotina dos/as Brasileiros/as, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul (CEP/UFFS) recomenda cautela ao/à pesquisador/a responsável e à sua equipe de pesquisa, de modo que atentem rigorosamente ao cumprimento das orientações amplamente divulgadas pelos órgãos oficiais de saúde (Ministério da Saúde e Organização Mundial de Saúde). Durante todo o desenvolvimento de sua pesquisa, sobretudo em etapas como a coleta de dados/entrada em campo e devolutiva dos resultados aos/às participantes, deve-se evitar contato físico próximo aos/às participantes e/ou aglomerações de qualquer ordem, para minimizar a elevada transmissibilidade desse vírus, bem como todos os demais impactos nos serviços de saúde e na morbimortalidade da população. Sendo assim, sugerimos que as etapas da pesquisa que envolvam estratégias interativas

**Endereço:** Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar  
**Bairro:** Área Rural **CEP:** 89.815-899  
**UF:** SC **Município:** CHAPECO  
**Telefone:** (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DA  
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 5.614.913

presenciais, que possam gerar aglomerações, e/ou que não estejam cuidadosamente alinhadas às orientações mais atuais de enfrentamento da pandemia, sejam adladas para um momento oportuno. Por conseguinte, lembramos que para além da situação pandêmica atual, continua sendo responsabilidade ética do/a pesquisador/a e equipe de pesquisa zelar em todas as etapas pela integridade física dos/as participantes/as, não os/as expondo a riscos evitáveis e/ou não previstos em protocolo devidamente aprovado pelo sistema CEP/CONEP.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há pendências e/ou inadequações éticas, baseando-se nas Resoluções 466/2012 e 510/2016, do Conselho Nacional de Saúde, e demais normativas complementares. Logo, uma vez que foram procedidas pelo/a pesquisador/a responsável todas as correções apontadas pelo parecer consubstanciado, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul (CEP/UFFS) julga o protocolo de pesquisa adequado para, a partir da data deste novo parecer consubstanciado, agora de APROVAÇÃO, iniciar as etapas de coleta de dados e/ou qualquer outra que pressuponha contato com os/as participantes.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Prezado (a) Pesquisador(a)

A partir desse momento o CEP passa a ser corresponsável, em termos éticos, do seu projeto de pesquisa – vide artigo X.3.9. da Resolução 466 de 12/12/2012.

Fique atento(a) para as suas obrigações junto a este CEP ao longo da realização da sua pesquisa. Tenha em mente a Resolução CNS 466 de 12/12/2012, a Norma Operacional CNS 001/2013 e o Capítulo III da Resolução CNS 251/1997. A página do CEP/UFFS apresenta alguns pontos no documento "Deveres do Pesquisador".

Lembre-se que:

1. No prazo máximo de 6 meses, a contar da emissão deste parecer consubstanciado, deverá ser enviado um relatório parcial a este CEP (via NOTIFICAÇÃO, na Plataforma Brasil) referindo em que fase do projeto a pesquisa se encontra. Veja modelo na página do CEP/UFFS. Um novo relatório parcial deverá ser enviado a cada 6 meses, até que seja enviado o relatório final.
2. Qualquer alteração que ocorra no decorrer da execução do seu projeto e que não tenha sido prevista deve ser imediatamente comunicada ao CEP por meio de EMENDA, na Plataforma Brasil. O não cumprimento desta determinação acarretará na suspensão ética do seu projeto.
3. Ao final da pesquisa deverá ser encaminhado o relatório final por meio de NOTIFICAÇÃO, na Plataforma Brasil. Deverá ser anexado comprovação de publicização dos resultados. Veja modelo

**Endereço:** Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar  
**Bairro:** Área Rural **CEP:** 89.815-899  
**UF:** SC **Município:** CHAPECO  
**Telefone:** (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 5.614.913

na página do CEP/UFFS.

Em caso de dúvida:

Contate o CEP/UFFS: (49) 2049-3745 (8:00 às 12:00 e 14:00 às 17:00) ou cep.uffs@uffs.edu.br;

Contate a Plataforma Brasil pelo telefone 136, opção 8 e opção 9, solicitando ao atendente suporte Plataforma Brasil das 08h às 20h, de segunda a sexta;

Contate a "central de suporte" da Plataforma Brasil, clicando no ícone no canto superior direito da página eletrônica da Plataforma Brasil. O atendimento é online.

Boa pesquisa!

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1984865.pdf	20/08/2022 19:09:38		Aceito
Outros	Carta_pendencias.pdf	19/08/2022 14:40:31	Eduardo Baldo Mesa Casa	Aceito
Outros	Projeto_detalhado_modificado.pdf	19/08/2022 14:40:01	Eduardo Baldo Mesa Casa	Aceito
Outros	Apendice_A_TCLE_modificado.pdf	19/08/2022 14:39:33	Eduardo Baldo Mesa Casa	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_assinada.pdf	19/07/2022 18:32:36	Eduardo Baldo Mesa Casa	Aceito
Outros	Apendice_D_QS_DRGE.pdf	15/07/2022 19:31:57	Eduardo Baldo Mesa Casa	Aceito
Outros	Apendice_C_Diario_de_pirose.pdf	15/07/2022 19:30:49	Eduardo Baldo Mesa Casa	Aceito
Outros	Apendice_B_Ficha_de_identificacao.pdf	15/07/2022 19:30:13	Eduardo Baldo Mesa Casa	Aceito
Declaração de concordância	Anexo_A_Declaracao_de_concordancia_da_instituicao.pdf	15/07/2022 19:29:36	Eduardo Baldo Mesa Casa	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_pantoprazol_sodico_almoco.pdf	15/07/2022 19:27:14	Eduardo Baldo Mesa Casa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Apendice_A_TCLE.pdf	15/07/2022 18:49:37	Eduardo Baldo Mesa Casa	Aceito

**Endereço:** Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar  
**Bairro:** Área Rural **CEP:** 89.815-899  
**UF:** SC **Município:** CHAPECÓ  
**Telefone:** (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DA  
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 5.814.913

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CHAPECO, 30 de Agosto de 2022

---

**Assinado por:**

**Renata dos Santos Rabello  
(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

**Bairro:** Área Rural

**CEP:** 89.815-899

**UF:** SC

**Município:** CHAPECO

**Telefone:** (49)2049-3745

**E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br

## 2.2 RELATÓRIO DE PESQUISA

### **Apresentação**

O presente estudo, intitulado **“Efeito do pantoprazol sódico antes do almoço versus antes do café da manhã no controle da pirose em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico: um ensaio clínico randomizado em fase piloto”** tem como objetivo comparar o efeito da administração de pantoprazol sódico antes do almoço e antes do café no controle da pirose em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico.

### **Apreciação**

O projeto foi redigido no primeiro semestre de 2022, sob orientação do Prof. Dr. Fernando Fornari, ao longo do Componente Curricular (CCr) de Trabalho de Curso I. Após ser finalizado, foi encaminhado, no dia 14 de julho de 2022, para análise pela clínica onde foi realizado o estudo, recebendo aprovação no mesmo dia mediante a Declaração de Ciência e Concordância (Anexo A).

Posterior à concordância da instituição, no dia 15 de julho de 2022, o projeto foi submetido à Plataforma Brasil para apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS). O primeiro parecer do CEP foi liberado no dia 09 de agosto, trazendo um total de 10 pendências relacionadas ao projeto e ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os itens apontados foram retificados e o projeto modificado foi encaminhado ao comitê no dia 20 de agosto. O retorno do CEP veio 10 dias depois, dessa vez com um parecer de aprovação (Anexo B), permitindo a execução da pesquisa em data prevista.

### **Preparativos**

Após aprovação pelo CEP, foi dado início aos preparativos para a execução do projeto. O tamanho amostral de 20 participantes havia sido delimitado por conveniência, para execução do projeto piloto, em vistas de não haver na literatura informações que permitam calcular de forma confiável um tamanho amostral adequado utilizando os critérios de autoavaliação, como no presente estudo. Os pesquisadores optaram por realizar a pesquisa em duas etapas, com grupos de 10 participantes, iniciando o estudo por aqueles indivíduos residentes no mesmo

município da clínica, devido à maior comodidade nesse período inicial. Os participantes foram selecionados a partir dos pacientes que foram atendidos na clínica a partir de setembro de 2022.

Assim, nesse período posterior à aprovação ética foi preparado o material necessário para realizar as intervenções com o primeiro grupo de pacientes. Isso incluiu as impressões dos formulários utilizados na pesquisa e a encomenda dos medicamentos e placebos na farmácia descrita no projeto.

Para realizar a encomenda do envasamento e codificação dos tratamentos (com pantoprazol sódico e placebo), os pesquisadores enviaram à farmacêutica responsável uma lista de duas colunas com códigos gerados aleatoriamente por um site da internet (<https://www.4devs.com.br>), de modo que uma das colunas representava a intervenção de pantoprazol antes do café da manhã e placebo antes do almoço e a outro o oposto. Os pesquisadores não tinham conhecimento de qual coluna representaria cada esquema. A lista enviada separou o total de 20 participantes nas duas etapas, sendo encomendado inicialmente apenas os materiais referentes aos 10 primeiros participantes (primeiro lote). Esses primeiros participantes foram compostos, por sua vez, de 5 participantes de cada grupo de intervenção (pantoprazol antes do café ou antes do almoço). Cada código da lista do primeiro lote foi inscrito em um par de frascos, um contendo o medicamento e o outro o placebo, e cada frasco conteve a indicação para ser tomado antes do café ou antes do almoço.

Ainda, após pesquisa de preços, foram comprados em outra farmácia do município os envelopes de medicação antiácida citada no projeto, para serem entregues aos participantes para alívio temporário da pirose caso necessário.

Concomitante a esse processo de preparação para o início das intervenções, o projeto preparado para ser submetido para registro em alguma base de dados de estudos experimentais. O projeto seria inicialmente submetido à plataforma do ClinicalTrials.gov, pelo acesso que o orientador do projeto possui a ela por conta da outra instituição com a qual possui vínculos. Posteriormente, entretanto, foi optado pela submissão ao Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC), em nome do acadêmico pesquisador. O pedido de submissão foi finalizado no dia 07 de novembro de 2022, obtendo-se no dia 30 do mesmo mês a resposta com correções para serem realizadas. A ressubmissão com as devidas alterações foi realizada em

18 de janeiro de 2023, e o registro do estudo foi aprovado na plataforma no dia 6 de fevereiro, sob identificação RBR-24fcn7p.

### **Coleta de dados**

A coleta de dados, prevista pra iniciar no mês de outubro, teve início no dia 13 do mesmo mês. Os participantes, selecionados por conveniência, foram convidados individualmente e independentemente a participar do estudo.

Inicialmente foi realizado contato via aplicativo de mensagens a uma paciente convidando-a para participar do estudo e comparecer à clínica para maiores informações e início do protocolo. No dia seguinte, a paciente concordou, mediante assinatura do TCLE, em participar da pesquisa e foi seguido o protocolo, de modo que ela deixou de usar seu inibidor de bomba protônica (IBP) e retornou em três dias (com o retorno da pirose) para randomização e início do tratamento, o qual foi seguido pelos próximos 14 dias. O segundo participante convidado compareceu à clínica no dia 21, seguindo o mesmo protocolo, entretanto acabou tendo um quadro de sinusite logo após a assinatura do TCLE, de modo que sua participação foi adiada até a resolução do quadro. O processo de convocação dos participantes continuou da mesma forma até finalizar os 10 participantes da primeira etapa, os quais foram escalados sem intercorrências ou recusas em iniciar a participação, sendo que o último destes iniciou o tratamento proposto no dia 11 de janeiro de 2023, terminando-o no dia 24 do mesmo mês.

Com a convocação dos últimos pacientes da primeira etapa, os pesquisadores encomendaram a preparação do segundo lote dos tratamentos, na mesma farmácia e nos mesmos moldes da primeira vez. Assim, em janeiro de 2023 foram convocados os dois primeiros participantes da segunda etapa, seguindo o mesmo protocolo do momento anterior. O participante que havia sido convocado no primeiro lote e cujo tratamento fora adiado por um quadro agudo de saúde foi convocado novamente neste segundo lote, seguindo o protocolo para randomização e completando o tratamento sem intercorrências desta vez.

A coleta dos dados estendeu-se até o final do mês de março, com o último participante concluindo sua participação no dia 27. Ao final, 22 pacientes foram convocados. Destes, um foi excluído por não apresentar recidiva da pirose após a suspensão do IBP e um desistiu antes de iniciar o tratamento, sem violar o lacre das medicações fornecidas. Os 20 demais participantes iniciaram o tratamento proposto.

Destes, dois interromperam o protocolo por não apresentarem controle adequado dos sintomas, de modo que voltaram ao tratamento que utilizavam anteriormente à participação da pesquisa. Assim, 18 participantes concluíram o protocolo de 14 dias de tratamento.

Ainda, devido à dificuldade de encontrar pacientes com hérnia hiatal e à chegada dos prazos estabelecidos e a fim de obter a amostra desejada no estudo, os últimos quatro participantes, convocados no mês de março, não apresentavam hérnia hiatal, considerado como critério de inclusão no projeto de pesquisa.

Os dados foram transcritos para uma planilha eletrônica à medida em que eram obtidos através conclusão de cada participante do estudo. Não houve necessidade de modificar variáveis nos instrumentos utilizados para coleta. Tampouco ocorreram riscos não previstos nem eventos adversos graves ao longo de todo o período do estudo.

### **Análise dos dados**

A análise estatística foi iniciada no mês de abril de 2023, após finalização do banco de dados. As informações foram transcritas ao software SPSS v18 para realização das análises. Estas foram feitas ainda sob cegamento dos pesquisadores, sendo os braços de pesquisa revelados apenas após a obtenção dos resultados.

### **Resultados**

Os resultados do estudo foram apresentados em um artigo científico redigido nos meses de abril e maio de 2023, conforme normas de formatação do periódico "*Clinical Drug Investigation*", as quais seguem em anexo após o artigo.

### 3 ARTIGO CIENTÍFICO

## **Efeito do pantoprazol antes do almoço versus antes do café da manhã no controle da pirose: um estudo piloto do tipo ensaio clínico randomizado**

*Effect of pantoprazole before lunch versus before breakfast on heartburn control: a pilot randomized clinical trial*

Eduardo Baldo Mesa Casa<sup>1</sup>; Fernando Fornari<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, *Campus* Passo Fundo, RS, Brasil.

<sup>2</sup>Pós-Doutor em Gastroenterologia, docente do Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, *Campus* Passo Fundo, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Eduardo Baldo Mesa Casa

E-mail: dudubaldo5401@gmail.com

Título curto: pantoprazol antes do almoço versus antes do café

Short title: pantoprazole before lunch versus before breakfast

## RESUMO

**Fundamento e objetivo:** Os inibidores da bomba protônica (IBPs) são a base da farmacoterapia na doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). Os objetivos deste piloto foram avaliar o efeito do pantoprazol antes do almoço versus antes do café da manhã no controle da pirose e comparar dois instrumentos de avaliação de pirose. **Métodos:** Pacientes com pirose incomodativa combinada com esofagite erosiva e/ou hérnia hiatal foram randomizados para o uso de pantoprazol 40 mg antes do café (AC) e placebo antes do almoço (AA), ou vice-versa, por 14 dias, após um período de até cinco dias sem tratamento com IBPs para registro da pirose basal. O desfecho principal foi o controle da pirose (diurna, noturna e total), medida por um diário de pirose e um questionário semanal. **Resultados:** Nove pacientes tratados com pantoprazol AC e nove AA completaram o estudo. Segundo o diário de sintomas, o grupo pantoprazol AA apresentou melhor controle da pirose noturna ( $p = 0,030$ ) e total ( $p = 0,001$ ) que o grupo AC. Os participantes consideraram o diário de pirose superior ao questionário semanal. O tamanho amostral estimado para um futuro ensaio clínico foi de 26 pacientes. **Conclusões:** Neste piloto do tipo ensaio clínico, o uso de pantoprazol antes do almoço pareceu ser superior ao uso antes do café da manhã no controle em curto prazo da pirose. O diário de pirose foi considerado superior ao questionário semanal. Um ensaio clínico propriamente dito é necessário para confirmar este efeito do pantoprazol em pacientes com este fenótipo da DRGE.

**Palavras-chave:** Refluxo Gastroesofágico; Doenças do Esôfago; Azia; Inibidores da Bomba de Prótons.

## ABSTRACT

**Background and objective:** Proton pump inhibitors (PPIs) are the mainstay of pharmacotherapy in gastroesophageal reflux disease (GERD). The objectives of this pilot study were to evaluate the effect of pantoprazole before lunch versus before breakfast on heartburn control and to compare two instruments for heartburn assessment. **Methods:** Patients with troublesome heartburn combined with erosive esophagitis and/or hiatal hernia were randomized to use pantoprazole 40 mg before breakfast (BB) and placebo before lunch (BL), or vice versa, for 14 days, after a period of up to five days without treatment with PPIs to record baseline heartburn. The main outcome was heartburn control (diurnal, nocturnal and total), measured by a heartburn diary and a weekly questionnaire. **Results:** Nine patients treated with pantoprazole BB and nine BL completed the study. According to the symptom diary, the pantoprazole BL group had better nocturnal ( $p = 0.030$ ) and total ( $p = 0.001$ )

heartburn control than the BB group. Participants considered the heartburn diary superior to the weekly questionnaire. The sample size for a more in-depth future clinical trial was estimated to be 26 patients. **Conclusions:** In this pilot randomized clinical trial, the administration of pantoprazole before lunch appeared to be superior to its administration before breakfast in the short-term control of heartburn. The heartburn diary was considered superior to the weekly questionnaire. A proper clinical trial is required to confirm this effect of pantoprazole in patients with this GERD phenotype.

**Keywords:** Gastroesophageal Reflux; Esophageal Diseases; Heartburn; Proton Pump Inhibitors.

## INTRODUÇÃO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é caracterizada pelo refluxo de conteúdo gástrico para o esôfago, causando sintomas incomodativos e complicações [1]. Ela afeta aproximadamente 13% da população mundial, sendo ainda mais prevalente em países ocidentais, onde é motivo comum de consultas em atenção primária [2, 3]. Além de impactar negativamente na qualidade de vida, a DRGE é atrelada a elevados custos aos sistemas de saúde pela necessidade de testes diagnósticos e tratamentos com inibidores da bomba protônica (IBPs) [4, 5]. Tais drogas permanecem há décadas como a primeira linha de tratamento na DRGE, pela boa resposta no alívio dos sintomas e na prevenção de complicações [6, 7].

Os IBPs estão entre os fármacos mais prescritos no mundo [8]. Na DRGE, sua posologia habitual consiste na administração de uma dose matinal, preferencialmente 30 minutos antes do café da manhã. Com uma dose convencional, a redução na secreção de ácido clorídrico costuma durar 10 a 14 horas, elevando o pH gástrico ( $\geq 4$ ) até o início da noite [9, 10]. No entanto, a secreção gástrica de ácido é maior no período do almoço e da janta, quando a produção ácida pode se estender até o início da madrugada, tanto em dispépticos quanto em voluntários sadios [11]. Adicionalmente, a maioria dos estudos farmacológicos envolvendo IBPs utilizaram como desfecho principal o padrão de inibição da secreção gástrica e o índice de cicatrização de esofagite erosiva [12, 13], em vez do controle de sintomas, que é o desfecho mais relevante na prática clínica. Um estudo piloto poderia ser útil para testar o melhor instrumento para registro de pirose, entre um diário e um questionário semanal [14].

Pacientes com DRGE podem apresentar refluxo patológico predominantemente diurno, noturno e misto. Para aqueles que têm padrão diurno, o uso de IBPs pela manhã costuma ser prático e resolutivo, como recomendado por recente consenso americano [3]. Nos outros padrões, pode ser necessário uma dose adicional à noite, já que o refluxo noturno está associado a períodos mais prolongados de exposição esofágica ao ácido, explicado pela posição horizontal e espaçamento das deglutições de saliva [15-17]. Adicionalmente, a presença de hérnia hiatal pode facilitar a ocorrência de refluxo patológico no período noturno [18]. De fato, o fenótipo erosivo da DRGE, combinado à hérnia hiatal, costuma ser identificado em pacientes com doença mais agressiva e arrastada [19].

Neste estudo, executamos um piloto do tipo ensaio clínico para testar a hipótese de que o uso de pantoprazol antes do almoço (AA) é superior ao uso antes do café da manhã (AC) no controle da pirose. Não menos importante, comparamos dois instrumentos de

avaliação de pirose, e geramos dados para estimação de tamanho amostral para um ensaio clínico propriamente dito.

## **MÉTODOS**

### **Desenho do estudo, local e ética**

Este foi um estudo piloto, do tipo ensaio clínico randomizado e duplo-cego, de grupos paralelos, conduzido em Passo Fundo-RS, no sul do Brasil. Os dados foram coletados entre outubro de 2022 e março de 2023. Foi realizado sob os princípios da Declaração de Helsinki, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Fronteira Sul (Certificado de Apresentação de Apreciação Ética 60802322.0.0000.5564, parecer nº 5.614.913), e registrado na plataforma do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC, registro RBR-24fcn7p). Todos os participantes proveram consentimento escrito antes de sua inscrição.

### **Pacientes e amostragem**

A amostra do estudo foi selecionada por conveniência, a partir de pacientes atendidos em uma clínica privada de endoscopia digestiva. Um tamanho amostral de vinte pacientes foi arbitrariamente escolhido para tornar factível a coleta de dados e atender o prazo de conclusão do estudo, de três semestres.

Os participantes foram adultos (idade  $\geq 18$  anos), de ambos os sexos, com índice de massa corporal (IMC) entre 18,5 e 39,9 kg/m<sup>2</sup>, com queixa de pirose ativa  $\geq$  duas vezes por semana (virgem de tratamento) ou controlada com IBP, preferencialmente na presença de hérnia hiatal deslizante e/ou esofagite erosiva ao exame endoscópico.

Os critérios de exclusão foram: i. hábito alimentar sem café da manhã; ii. dificuldades de cognição e comunicação; iii. cirurgia esofagogástrica; iv. gestantes, lactantes e mulheres em período fértil sem uso de método contraceptivo; e v. uso abusivo de álcool, tabagismo ativo ( $> 10$  cigarros/dia) ou doença sistêmica descompensada. Por fim, foram excluídos os pacientes usuários de IBPs que não tiveram a recidiva de pirose após cinco dias da suspensão do fármaco.

### **Pantoprazol e placebo**

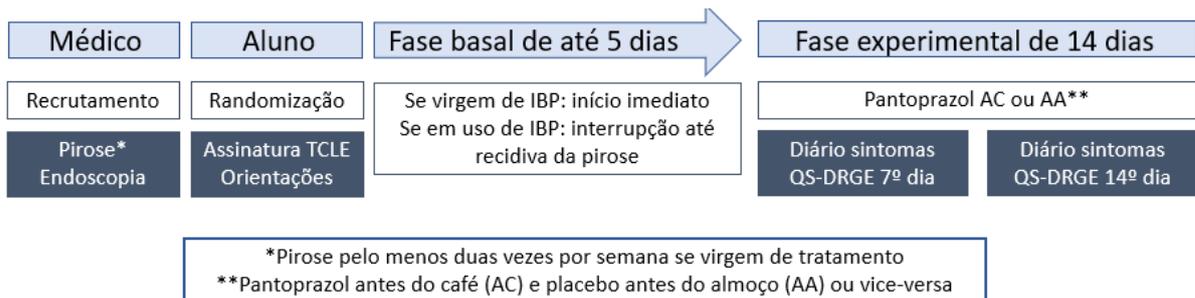
Os pacientes foram tratados com pantoprazol (Adipept® 40 mg, Aché, Brasil) e placebo, preparados em cápsulas idênticas por farmácia local de manipulação (Natupharma, Passo Fundo, Brasil). O placebo foi composto por amido. Cada paciente recebeu dois frascos

contendo 14 cápsulas cada, cujas etiquetas continham “antes do café da manhã” e “antes do almoço”, além de códigos com quatro algarismos gerados aleatoriamente em computador. A lista de códigos foi retida por um colaborador e revelada após a análise dos dados.

### Randomização e protocolo do estudo

Após o aceite em participar, foram coletados dos participantes dados sociodemográficos (sexo, idade, índice de massa corporal) e relacionados à DRGE (frequência de pirose nos pacientes não usuários de IBP e tempo de doença, através da anamnese, e grau de esofagite pela classificação de Los Angeles e deslocamento torácico da linha Z, através da última endoscopia digestiva alta do participante), e fornecidos os devidos documentos para registro de informações. Em seguida, cada paciente retirou de um envelope branco um número impresso que continha o código do tratamento a ser seguido. O paciente recebeu, então, os dois frascos de tratamento (um com 14 cápsulas para uso AC e outro para uso AA), e foi orientado a devolver o kit caso não tivesse a recidiva da pirose ou desistisse antes de violar os frascos. A randomização ocorreu com dois blocos de 10 participantes cada, com razão de alocação 1:1.

O estudo foi composto por uma fase basal e outra experimental (figura 1). A basal variou conforme o perfil farmacológico do paciente. Os pacientes em uso regular de IBPs foram orientados a interromper o tratamento e aguardar até cinco dias para o retorno da pirose, com o compromisso de iniciar o experimento no dia seguinte ao da recidiva do sintoma. Os pacientes receberam uma medicação de resgate (Eno®, carbonato de cálcio 500mg) para atenuação da pirose no dia da recidiva. Nos pacientes virgens de tratamento, o experimento foi iniciado no dia subsequente ao da entrevista (quando a pirose basal foi determinada na anamnese). A fase experimental consistiu em 14 dias de tratamento com a ingestão de uma cápsula meia hora antes do café da manhã e outra cápsula idêntica meia hora antes do almoço, de tal forma que nem o participante nem o pesquisador sabiam a composição de cada cápsula.



**Fig. 1** Fases do estudo

### **Registro de pirose**

Os instrumentos entregues aos pacientes para registro de pirose foram: i. um diário de sintomas, estruturado para anotações de pirose diurna e noturna, outros sintomas, e horários em que tomou as cápsulas em relação às refeições subsequentes (café da manhã e almoço), com espaço inicial para até cinco dias de anotações referente à fase basal, e 14 dias para anotações durante a fase experimental; ii. um questionário de sintomas (QS-DRGE) validado para o Português [20], e abreviado de onze perguntas originais para seis (quatro sobre pirose, uma sobre regurgitação e outra sobre qualidade de vida), para ser respondido ao final da primeira e da segunda semanas de tratamento, sem preenchimento na fase basal em virtude de sua curta duração (um a cinco dias). As cinco perguntas iniciais do QS continham respostas que variavam de 0 a 5 (0 = nenhum sintoma e 5 = incapacitante). Os pesquisadores mantiveram contato constante com os participantes por WhatsApp, a fim de aumentar a adesão. Ao final do tratamento, os pacientes foram solicitados a enviar fotos dos instrumentos preenchidos e foram perguntados sobre qual instrumento acharam melhor para o registro dos sintomas.

Os quesitos utilizados para a escolha do melhor instrumento para registro de pirose, entre o diário e o questionário, foram: i. opinião dos pacientes ao final do estudo; ii. sucesso no preenchimento; e iii. possibilidade de comparação entre as fases basal e experimental.

### **Desfecho pirose**

O desfecho primário foi o controle da pirose (diurna, noturna e total), o qual foi avaliado através da análise dos registros dos episódios nos instrumentos diário e questionário. O efeito do pantoprazol foi avaliado comparando-se a pirose registrada nos 14 dias de uso do fármaco com a basal, considerando-se dois instrumentos: diário de pirose e QS-pirose. Como o número de dias da fase basal não foi uniforme, criou-se um escore de pirose definido como o número observado de episódios de pirose dividido pelo número de dias de registro, baseado nas informações do diário, com o objetivo de padronizar a avaliação da pirose. Foram obtidos escores para pirose diurna, noturna e total de 18 pacientes. Inicialmente avaliou-se a eficácia do pantoprazol, comparando o escore de pirose total no período experimental com o observado no período basal. A seguir, para comparar os dois grupos experimentais (pantoprazol AA versus pantoprazol AC) quanto à redução na pirose, calculou-se delta, a diferença entre o escore de pirose observado durante a fase experimental menos o escore basal. Esta diferença foi calculada para pirose total, diurna e noturna. Já para os dados do QS-

DRGE, gerou-se um segundo escore de pirose total, daqui em diante denominado QS-pirose. Os valores obtidos na semana 1 (sem1) de tratamento foram subtraídos dos observados na semana 2 (sem2), resultando num delta QS-pirose para a comparação entre os tratamentos.

### **Desfechos adesão e segurança**

A adesão ao tratamento foi avaliada pelo preenchimento do diário de sintomas, considerando-se o percentual de cápsulas ingeridas e o intervalo em minutos antes de cada refeição.

Os potenciais efeitos adversos foram avaliados através do preenchimento do diário de sintomas (no campo “outros sintomas”) e da comunicação por aplicativo de mensagens entre os participantes e pesquisadores durante as fases basal e experimental.

### **Análise estatística**

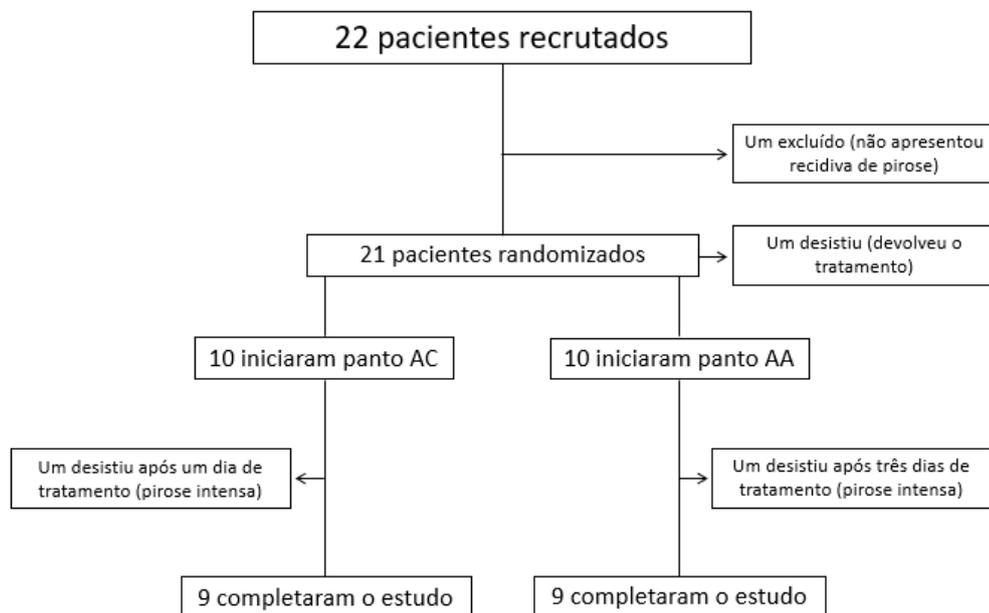
As variáveis quantitativas estão apresentadas com mediana e intervalo interquartil (IIQ) 25-75% ou mediana e amplitude. Devido aos tamanhos amostrais reduzidos, que impedem um teste confiável para a normalidade de dados, as comparações entre os tratamentos foram realizadas com o teste de Mann-Whitney para amostras independentes. Para as avaliações intra-tratamento, foi usado o teste de Wilcoxon para amostras pareadas. Todos os testes foram bicaudais. As variáveis qualitativas (categóricas) estão apresentadas com frequências absoluta e relativa, e foram comparadas entre os grupos usando o teste exato de Fisher. A análise estatística foi realizada pelos softwares SPSS v18 e GraphPad Prism v8. O limite para significância estatística foi de 0,05, e foram feitas correções de Bonferroni na comparação entre condições experimentais quanto à pirose. Os grupos de tratamento foram analisados no formato por protocolo, após exclusão de três pacientes randomizados que não iniciaram ( $n = 1$ ) ou não concluíram ( $n = 2$ ) a fase experimental. A revelação dos grupos de tratamento foi realizada apenas após a obtenção e análise dos dados. Utilizou-se o método de Divine [21] para a estimativa amostral para um futuro ensaio clínico, com base nos resultados do uso de pantoprazol AA versus AC no controle da pirose avaliada pelo diário de sintomas.

## **RESULTADOS**

### **Pacientes**

Vinte e dois pacientes foram considerados elegíveis e aceitaram participar do estudo (figura 2). Destes, um foi excluído antes da randomização por não apresentar recidiva de pirose após a suspensão do IBP e três por desistência (um após a randomização, mas antes de

iniciar o tratamento e dois nos primeiros dias de tratamento, por pirose persistente). Dezoito pacientes finalizaram o estudo e tiveram seus dados analisados (tabela 1), sendo nove tratados com pantoprazol (AC) e nove (AA). Entre estes grupos de pacientes não houve diferença significativa quanto à distribuição das variáveis gênero, idade, IMC, esofagite erosiva e anos de DRGE. Os pacientes tratados com pantoprazol antes do almoço registraram maior número de episódios de pirose por dia no período pré-tratamento, e apresentaram maior deslocamento torácico da linha Z à endoscopia que os pacientes tratados com pantoprazol antes do café. Entre 9 pacientes de cada grupo de tratamento, quatro faziam uso regular de IBP antes de entrar no estudo e um fazia uso sob demanda.



**Fig. 2** Fluxograma do estudo

**Tabela 1.** Características basais dos pacientes (AC: antes do café; AA: antes do almoço)

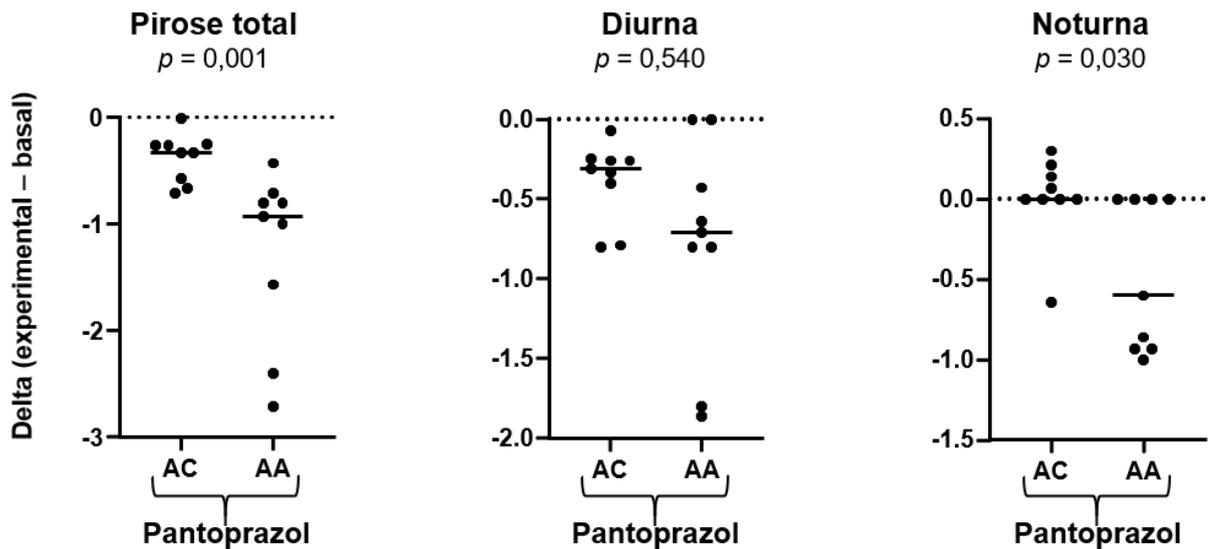
	Pantoprazol AC N = 9	Pantoprazol AA N = 9	<i>p</i>
Mulheres/Homens	7/2	5/4	0,620 <sup>a</sup>
Idade, med (amplitude)	49 (25-64)	55 (36-68)	0,100 <sup>b</sup>
IMC, med (amplitude)	27,6 (20,8-32,2)	29,2 (23,8-32,9)	0,387 <sup>b</sup>
Nº de pirose/dia, med (amplitude)	0,4 (0,25-2)	1 (0,8-3)	0,009* <sup>b</sup>
Esofagite B, C e D, n (%)	3 (33)	3 (33)	0,999 <sup>a</sup>
Hérnia hiatal†, med (amplitude)	2 (0-2)	2 (2-5)	0,010* <sup>b</sup>
Anos de DRGE, med (amplitude)	5 (0,5-30)	4 (0,5-30)	0,558 <sup>b</sup>

Med = mediana; †Deslocamento torácico da linha Z acima do pinçamento diafragmático, em centímetros; <sup>a</sup>Teste exato de Fisher; <sup>b</sup>Teste de Mann-Whitney; \*Significância estatística.

### Efeito do pantoprazol na pirose

Nos dois grupos experimentais (AC e AA), houve redução significativa no escore após 14 dias de tratamento. No grupo pantoprazol AC, a mediana (IIQ 25-75%) do escore diminuiu de 0,4 (0,3-0,9) para 0,1 (0,1-0,6) episódios/dia ( $p = 0,004$ ). No grupo pantoprazol AA, a mediana (IIQ 25-75%) do escore de pirose diminuiu de 1 (0,9-2,2) para 0,3 (0-0,5) episódios/dia ( $p = 0,004$ ).

Conforme mostra a figura 3, a redução da pirose total foi maior no grupo tratado com pantoprazol AA do que observada no grupo pantoprazol AC [mediana (IIQ 25-75%): -0,9 (-2,0 a -0,7) vs. -0,3 (-0,6 a -0,2);  $p = 0,001$ ]. O uso de pantoprazol AA também foi superior ao pantoprazol AC no controle da pirose noturna [-0,6 (-0,9 a 0) vs. 0 (0 a 0,2);  $p = 0,030$ ]. Já a redução da pirose diurna não diferiu entre os tratamentos ( $p = 0,540$ ).

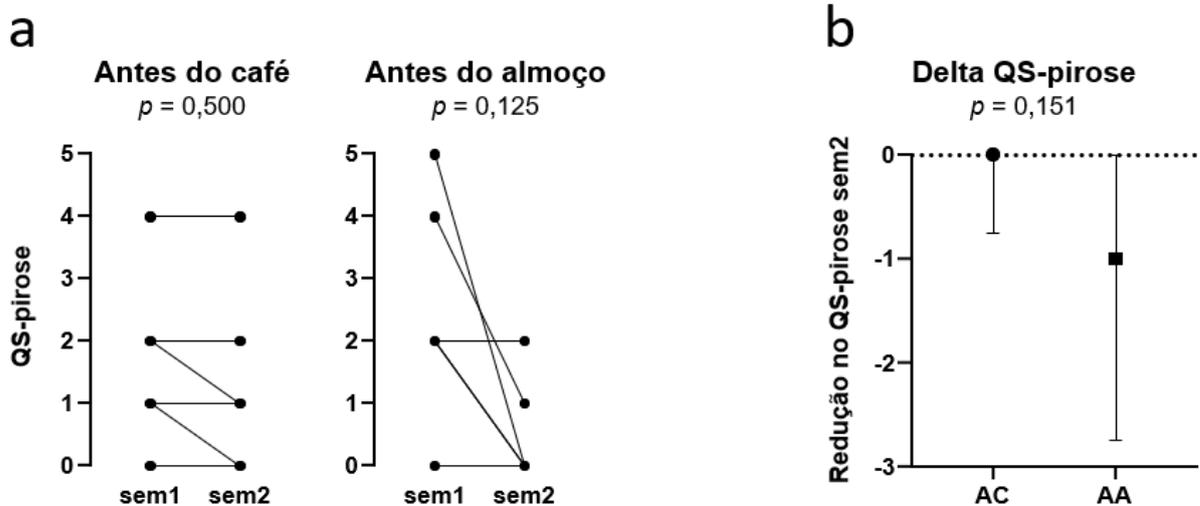


**Fig. 3** Diário de pirose de 18 pacientes: redução (delta) no escore de pirose conforme o horário de ingestão do pantoprazol (AC = antes do café; AA = antes do almoço). Delta = número de episódios de pirose/dia na fase experimental menos número de episódios de pirose/dia na fase basal. As bolas pretas representam os valores individuais e a barra a mediana

A análise do QS-pirose foi realizada com os dados de 16 pacientes (oito em cada grupo experimental), pois dois não preencheram o questionário. Conforme a figura 4a, o escore QS de pirose não diferiu significativamente entre as duas semanas de tratamento, tanto para o pantoprazol AC [mediana (IIQ25-75%) sem1: 1 (0,2-2) vs. sem2: 1 (0-1,7);  $p = 0,500$ ] quanto para o pantoprazol AA [sem1: 2 (0-3,5) vs. sem2: 0 (0-0,7);  $p = 0,125$ ], apesar de se observar uma redução numérica dos escores da sem2, particularmente no grupo pantoprazol AA. O delta do QS-pirose, obtido subtraindo-se o QS-pirose da sem1 daquele da sem2, foi

negativo no grupo pantoprazol AA e neutro no grupo pantoprazol AC (figura 4b), sugerindo uma redução na pirose na condição experimental AA, mas a diferença entre os grupos não apresentou significância estatística.

O QS-pirose ainda permitiu a análise da pirose diurna e noturna. Ambas obtiveram um delta negativo ao comparar-se a sem1 com a sem2, tanto no grupo pantoprazol AA quanto AC. Essa diferença foi numericamente maior com o pantoprazol AA, mas sem significância estatística.



**Fig. 4** QS-pirose de 16 pacientes: Em A, efeito do pantoprazol antes do café (AC,  $n = 8$ ) e antes do almoço (AA,  $n = 8$ ) na redução do escore de pirose entre as semanas 1 (sem1) e 2 (sem2) (Os pontos representam valores observados em mais de um indivíduo). Em B, a redução no QS-pirose na semana 2 (delta), comparando-se pacientes tratados com pantoprazol AC e AA (o ponto representa a mediana e as linhas verticais o intervalo interquartil 25-75%)

#### Aderência ao uso de pantoprazol

As 14 cápsulas AC foram corretamente ingeridas por 16 pacientes, enquanto dois pacientes esqueceram a cápsula AC em apenas um dia. As cápsulas AA foram adequadamente ingeridas por 14 pacientes, enquanto dois esqueceram uma vez e outros dois esqueceram duas vezes. Não houve diferença significativa quanto à aderência ao uso das cápsulas AC e AA ( $p = 0,344$ ). Dez pacientes anotaram o tempo em minutos entre a ingestão das cápsulas e a refeição subsequente (café da manhã e almoço). Tal intervalo não diferiu entre a administração AC e AA [mediana (IIQ25-75%) 29,5 min (29-35) vs. 28,5 min (24,5-32);  $p = 0,291$ ].

### **Efeitos potencialmente adversos do pantoprazol**

Entre os nove pacientes tratados com pantoprazol AC, seis registraram outros sintomas que não a pirose durante os 14 dias de experimento: regurgitação (quatro pacientes), eructações (um), náuseas (um), plenitude/desconforto abdominal (três) e dor abdominal (um). Entre os nove que usaram pantoprazol AA, quatro tiveram outros sintomas: regurgitação (um paciente), vômito (um), plenitude abdominal (um), diarreia (dois) e dor abdominal (um).

### **Desempenho do diário de pirose versus QS-pirose**

Ao final do experimento, nove pacientes foram questionados sobre qual o melhor instrumento de registro de pirose, entre o diário e o questionário, pela experiência que tiveram no estudo. Destes, sete consideraram o diário de pirose superior, e dois preferiram o QS-pirose. Os principais motivos relatados foram a maior facilidade de lembrança dos episódios e a possibilidade de exemplificar melhor os horários da pirose e outros sintomas. Os outros dois participantes justificaram a escolha do QS-pirose pela maior objetividade das perguntas.

Numericamente, o diário obteve maior sucesso no preenchimento (todos os 18 pacientes) que o questionário (16 entre 18 pacientes), exceto quanto aos horários das medicações e refeições, registrados adequadamente por apenas 10 participantes. Por fim, o diário possibilitou a comparação da pirose entre as fases basal e experimental, uma vez que o questionário não foi respondido na fase basal pela sua menor duração em dias (até cinco).

### **Estimativa amostral para um futuro ensaio clínico**

Com base na diferença observada neste estudo piloto entre o efeito do pantoprazol AA e o do pantoprazol AC no controle da pirose noturna (número de episódios registrados no diário de sintomas), estimou-se que um total de 26 pacientes seria necessário (13 em cada braço de tratamento) para mostrar, em um futuro ensaio clínico, no mínimo a diferença encontrada no piloto, se a variabilidade dos dados fosse similar, com poder de 80% e nível de significância de 0,05.

## **DISCUSSÃO**

Os IBPs são a base do tratamento farmacológico na DRGE. Apesar da secreção gástrica de ácido clorídrico ser mais intensa no período do almoço e da janta, a posologia rotineira dos IBPs é seu uso pela manhã, antes do café. Até o que sabemos, nenhum estudo avaliou o efeito do pantoprazol antes do almoço no controle da pirose de pacientes com DRGE, em comparação à tomada matinal. Executamos um estudo piloto para escolher o

melhor instrumento para registro de pirose, entre um diário de sintomas e um questionário semanal (QS-DRGE), e embasar um tamanho amostral factível para um futuro ensaio clínico, testando a hipótese de que o pantoprazol AA é superior ao pantoprazol AC no controle da pirose.

Em pacientes com o fenótipo erosivo da DRGE e na presença de hérnia hiatal, os achados deste estudo piloto foram: i. o pantoprazol AA se mostrou superior ao AC no controle da pirose total e noturna; ii. O diário de sintomas foi superior ao QS-DRGE para o registro de pirose; iii. O número de participantes estimado para um futuro ensaio clínico, com base nos dados do piloto, foi de 26 participantes; e iv. A aderência ao uso do pantoprazol AA foi semelhante à do pantoprazol AC durante os 14 dias de tratamento.

A superioridade do pantoprazol AA no controle da pirose foi mostrada pelas análises do diário de sintomas, com destaque para o seu efeito na pirose noturna. As prováveis justificativas para esse achado estão relacionadas ao padrão circadiano da secreção ácida gástrica e a duração do efeito do IBP. A produção gástrica de ácido clorídrico é mais intensa após o almoço, entre 12 e 16 horas, e após a janta, entre 20 e 24 horas, e menos intensa durante a manhã [11, 22]. Considerando que uma dose convencional de IBP bloqueia a secreção ácida por 10 a 14 horas [9], pode-se esperar uma maior eficácia no controle da acidez quando a dose é administrada antes do almoço, cobrindo os dois picos de secreção. Esse melhor controle do pH pode significar melhora dos desfechos clínicos nos pacientes com DRGE, visto que eles apresentam padrão de secreção similar a indivíduos saudáveis [23]. Tal benefício pode ser particularmente observado nos pacientes com DRGE e hérnia hiatal, considerada um fator de risco para o refluxo noturno [18, 19].

O efeito da tomada noturna de IBPs, em comparação à matinal, é mais conhecido. Nesta comparação, o uso matinal é superior no controle de sintomas diurnos [24, 25], que é o padrão mais comum em pacientes com DRGE. Embora o uso dobrado de IBPs (manhã e noite) possa falhar no controle da secreção gástrica noturna, tal escape ácido parece não ter relevância clínica [26, 27]. Desta forma, recomenda-se que a posologia do IBP seja individualizada para cada paciente, de acordo com o padrão diurno ou noturno da ocorrência de sintomas [24, 28]. Na esteira do nosso raciocínio, um estudo com IBP de liberação modificada, capaz de funcionar independentemente das refeições, foi superior no controle da secreção ácida quando administrado AA, comparado a outros três horários [29], corroborando os achados deste piloto.

A maioria dos estudos sobre a eficácia dos IBPs utilizam desfechos não clínicos, particularmente o padrão da secreção gástrica [12, 13, 24, 30]. Na DRGE, o controle da pirose

é o alvo terapêutico mais relevante, porém de difícil monitoramento. Neste piloto de curto prazo, comparamos dois instrumentos de registro de pirose e observamos a superioridade do diário de sintomas ao questionário semanal, tanto na visão dos participantes quanto dos pesquisadores. Pode-se citar alguns quesitos em prol do diário: i. maior confiabilidade pelo menor viés de memória dos participantes; ii. facilidade de comparação do escore de sintoma entre as fases experimental e basal; iii. sucesso no registro, atingido por todos os participantes; e iv. No caso específico deste estudo, abrangência de informações, como outros sintomas e horários de administração dos fármacos. Por outro lado, o preenchimento de diários em estudos de longo prazo pode se tornar cansativo, o que pode ser amenizado pelo preenchimento em plataformas digitais [31]. Como variantes, estudos com desfechos clínicos utilizaram instrumentos diários com escalas de severidade para o registro de pirose e outros sintomas [32, 33]. Embora mais subjetivos e dependentes de colaboração, tais desfechos permitem melhor avaliação do impacto da intervenção na qualidade de vida dos pacientes.

Após a definição do melhor instrumento para registro da pirose, este piloto serviu para estimar um tamanho amostral suficiente para um futuro ensaio clínico, visto que a literatura não dispõe de estudo semelhante que fundamente um cálculo amostral [14]. A ampliação de 18 para 26 participantes poderá atenuar as diferenças aleatórias que observamos nas características basais dos pacientes deste piloto, cujos participantes tratados com pantoprazol AA apresentaram mais critérios de gravidade de DRGE que os tratados com pantoprazol AC. A inclusão de mais oito a dez participantes seguirá o mesmo protocolo do piloto, com exceção do registro da pirose, que será realizado exclusivamente no diário de sintomas. A manutenção dos dados do piloto na progressão para um ensaio clínico é aceitável desde que o protocolo de estudo não seja modificado em seus elementos fundamentais [34].

Na prática clínica, o uso de fármacos antes do café parece ser mais prático e preferível em comparação a outros horários, especialmente por pacientes mais jovens e atarefados [35, 36]. No caso do IBP, cuja administração ideal é 30 a 60 minutos antes de uma refeição, com o estômago vazio [6], a rotina de compromissos pode dificultar tal posologia quando administrada antes do almoço. Neste piloto, tanto o número de cápsulas utilizadas quanto o tempo entre a ingestão do pantoprazol e a refeição não diferiu entre os grupos, e ambos foram satisfatórios. Deve-se considerar como possíveis vícios em pesquisa a curta duração do tratamento, o contato semanal entre pacientes e pesquisadores, e o efeito Hawthorne [37]. Ainda, é necessário considerar o registro equivocado dos dados pelos participantes. No único estudo que avaliou o efeito de IBP antes do almoço versus outros horários, as medicações foram administradas pelos pesquisadores, inviabilizando a avaliação de aderência [29].

Nós reconhecemos que este estudo tem limitações. O número reduzido de participantes, escolhido arbitrariamente, é característico de estudos do tipo piloto. Por conta disto, alguns critérios de gravidade da DRGE ficaram desemparelhados, pendendo para o grupo pantoprazol AA. A curta duração da fase basal (1 a 5 dias) inviabilizou a aplicação do QS-DRGE para a obtenção do escore basal de pirose. Já o tratamento de apenas 14 dias limita a aplicabilidade dos resultados a este curto período, e indica a necessidade de estudos em longo prazo. Por último, apesar de alguns participantes não apresentarem hérnia hiatal e/ou esofagite de refluxo severa, o grupo de pacientes é representativo do fenótipo erosivo da DRGE.

Neste estudo piloto do tipo ensaio clínico envolvendo pacientes com DRGE erosiva e hérnia hiatal, o uso de pantoprazol antes do almoço pareceu ser superior ao uso antes do café da manhã no controle em curto prazo da pirose. Para a mensuração deste sintoma, o diário de pirose foi considerado superior ao questionário semanal. Um ensaio clínico propriamente dito é necessário para confirmar este efeito do pantoprazol em pacientes com este fenótipo da DRGE.

## REFERÊNCIAS

1. Vakil, N., et al., *The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus*. Am J Gastroenterol, 2006. **101**(8): p. 1900-20; quiz 1943.
2. Eusebi, L.H., et al., *Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis*. Gut, 2018. **67**(3): p. 430-440.
3. Katz, P.O., et al., *ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease*. Am J Gastroenterol, 2022. **117**(1): p. 27-56.
4. Gyawali, C.P., et al., *Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus*. Gut, 2018. **67**(7): p. 1351-1362.
5. Maret-Ouda, J., S.R. Markar, and J. Lagergren, *Gastroesophageal Reflux Disease: A Review*. JAMA, 2020. **324**(24): p. 2536-2547.
6. Schnoll-Sussman, F., R. Niec, and P.O. Katz, *Proton Pump Inhibitors: The Good, Bad, and Ugly*. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2020. **30**(2): p. 239-251.
7. Becher, A. and H. El-Serag, *Systematic review: the association between symptomatic response to proton pump inhibitors and health-related quality of life in patients with gastro-oesophageal reflux disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2011. **34**(6): p. 618-27.
8. Targownik, L.E., D.A. Fisher, and S.D. Saini, *AGA Clinical Practice Update on De-Prescribing of Proton Pump Inhibitors: Expert Review*. Gastroenterology, 2022. **162**(4): p. 1334-1342.
9. Miner, P., Jr., et al., *Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study*. Am J Gastroenterol, 2003. **98**(12): p. 2616-20.
10. Savarino, V., et al., *Comparison of 24-h control of gastric acidity by three different dosages of pantoprazole in patients with duodenal ulcer*. Aliment Pharmacol Ther, 1998. **12**(12): p. 1241-7.
11. Moore, J.G. and E. Englert, Jr., *Circadian rhythm of gastric acid secretion in man*. Nature, 1970. **226**(5252): p. 1261-2.
12. Schubert, M.L. and D.A. Peura, *Control of gastric acid secretion in health and disease*. Gastroenterology, 2008. **134**(7): p. 1842-60.
13. Chiba, N., et al., *Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis*. Gastroenterology, 1997. **112**(6): p. 1798-810.
14. Abbott, J.H., *The distinction between randomized clinical trials (RCTs) and preliminary feasibility and pilot studies: what they are and are not*. J Orthop Sports Phys Ther, 2014. **44**(8): p. 555-8.
15. Orr, W.C., et al., *Review article: sleep and its relationship to gastro-oesophageal reflux*. Aliment Pharmacol Ther, 2004. **20 Suppl 9**: p. 39-46.
16. Schuitenmaker, J.M., et al., *Systematic review: Clinical effectiveness of interventions for the treatment of nocturnal gastroesophageal reflux*. Neurogastroenterol Motil, 2022. **34**(12): p. e14385.
17. Fornari, F., et al., *Nocturnal gastroesophageal reflux revisited by impedance-pH monitoring*. J Neurogastroenterol Motil, 2011. **17**(2): p. 148-57.
18. Gaddam, S., et al., *Risk factors for nocturnal reflux in a large GERD cohort*. J Clin Gastroenterol, 2011. **45**(9): p. 764-8.
19. Ribolsi, M., et al., *New classifications of gastroesophageal reflux disease: an improvement for patient management? Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2019. 13(8): p. 761-769.*
20. Fornari, F., et al., *[Symptom's questionnaire for gastroesophageal reflux disease]*. Arq Gastroenterol, 2004. **41**(4): p. 263-7.
21. Divine, G., et al., *Exemplary data set sample size calculation for Wilcoxon-Mann-Whitney tests*. Stat Med, 2010. **29**(1): p. 108-15.
22. Saitoh, T., et al., *Intragastric acidity and circadian rhythm*. Biomed Pharmacother, 2001. **55 Suppl 1**: p. 138s-141s.

23. Zentilin, P., et al., *Circadian pattern of intragastric acidity in patients with non-erosive reflux disease (NERD)*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003. **17**(3): p. 353-9.
24. Wilder-Smith, C., et al., *The effects of dose and timing of esomeprazole administration on 24-h, daytime and night-time acid inhibition in healthy volunteers*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010. **32**(10): p. 1249-56.
25. Mussig, S., et al., *Morning and evening administration of pantoprazole: a study to compare the effect on 24-hour intragastric pH*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1997. **9**(6): p. 599-602.
26. Peghini, P.L., et al., *Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton pump inhibitors*. *Am J Gastroenterol*, 1998. **93**(5): p. 763-7.
27. Weigt, J., et al., *Nocturnal gastric acid breakthrough is not associated with night-time gastroesophageal reflux in GERD patients*. *Dig Dis*, 2009. **27**(1): p. 68-73.
28. Pehlivanov, N.D., et al., *Comparison of morning and evening administration of rabeprazole for gastro-oesophageal reflux and nocturnal gastric acid breakthrough in patients with reflux disease: a double-blind, cross-over study*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003. **18**(9): p. 883-90.
29. Lee, R.D., et al., *The effect of time-of-day dosing on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR: evidence for dosing flexibility with a Dual Delayed Release proton pump inhibitor*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010. **31**(9): p. 1001-11.
30. Wiesner, A., M. Zwolinska-Wcislo, and P. Pasko, *Effect of Food and Dosing Regimen on Safety and Efficacy of Proton Pump Inhibitors Therapy-A Literature Review*. *Int J Environ Res Public Health*, 2021. **18**(7).
31. Kim, M.J., et al., *Reviewing the User-Centered Design Process for a Comprehensive Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) App*. *Int J Environ Res Public Health*, 2022. **19**(3).
32. Fass, R., *Symptom assessment tools for gastroesophageal reflux disease (GERD) treatment*. *J Clin Gastroenterol*, 2007. **41**(5): p. 437-44.
33. Shibli, F., D.S. Sandhu, and R. Fass, *The Discrepancy Between Subjective and Objective Clinical Endpoints in Gastroesophageal Reflux Disease*. *J Clin Gastroenterol*, 2022. **56**(5): p. 375-383.
34. Lancaster, G.A., S. Dodd, and P.R. Williamson, *Design and analysis of pilot studies: recommendations for good practice*. *J Eval Clin Pract*, 2004. **10**(2): p. 307-12.
35. Martin-Latry, K., et al., *Negative impact of physician prescribed drug dosing schedule requirements on patient adherence to cardiovascular drugs*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2014. **23**(10): p. 1088-92.
36. Phillips, L.A., E. Burns, and H. Leventhal, *Time-of-Day Differences in Treatment-Related Habit Strength and Adherence*. *Ann Behav Med*, 2021. **55**(3): p. 280-285.
37. Sedgwick, P. and N. Greenwood, *Understanding the Hawthorne effect*. *BMJ*, 2015. **351**: p. h4672.

**Declarações:**

Financiamento: nenhum financiamento foi recebido.

Conflito de interesses: os autores declaram não haver conflito de interesses.

Disponibilidade de dados e materiais: não aplicável.

Aprovação ética: o presente estudo teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Fronteira Sul.

Consentimento de participação: todos os participantes proveram consentimento escrito antes de iniciar sua participação.

Consentimento para publicação: não aplicável.

Disponibilidade de código: não aplicável.

Contribuição dos autores: o primeiro autor realizou a escrita do projeto de pesquisa. Ambos os autores realizaram a convocação dos participantes, coleta de dados e redação do artigo científico. Ambos leram e aprovaram a versão final do artigo.

Reconhecimento:

Gostaríamos de agradecer à Dra. Sidia Maria Callegari-Jacques, pela sua importante contribuição na análise estatística dos dados coletados.

### 3.1 DIRETRIZES PARA SUBMISSÃO: CLINICAL DRUG INVESTIGATION

#### INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

---

Please read these instructions in conjunction with the "Additional Information for Authors" document. This document, together with other useful submission documentation, can be found by following the "Important Information for Authors" link:

##### **Types of Papers**

- Original Research. This should be submitted as an Original Research Article (word count up to 6000 plus any Electronic Supplementary Material), following the reporting guidelines of CONSORT for randomized controlled trials, and STROBE for purely observational studies. Reports of studies that have investigated original approaches to clinical management but that are smaller in scale and, thus, may report pilot data warranting further investigation, may also be considered for publication; such articles should be submitted as Short Communications.

##### **Title Page**

###### **Title Page**

Please make sure your title page contains the following information.

##### **Title**

The title should be concise and informative.

##### **Author information**

- The name(s) of the author(s)
  - The affiliation(s) of the author(s), i.e. institution, (department), city, (state), country
  - A clear indication and an active e-mail address of the corresponding author
  - If available, the 16-digit ORCID of the author(s)
- If address information is provided with the affiliation(s) it will also be published.

For authors that are (temporarily) unaffiliated we will only capture their city and country of residence, not their e-mail address unless specifically requested.

### **Abstract**

Please provide an abstract of 150 to 250 words. The abstract should not contain any undefined abbreviations or unspecified references.

*For life science journals only (when applicable)*

- Trial registration number and date of registration for prospectively registered trials
- Trial registration number and date of registration, followed by “retrospectively registered” for retrospectively registered trials

### **Statements and Declarations**

The following statements should be included under the heading "Statements and Declarations" for inclusion in the published paper. Please note that submissions that do not include relevant declarations will be returned as incomplete.

- **Competing Interests:** Authors are required to disclose financial or non-financial interests that are directly or indirectly related to the work submitted for publication. Please refer to “Competing Interests and Funding” below for more information on how to complete this section. Please see the relevant sections in the submission guidelines for further information as well as various examples of wording. Please revise/customize the sample statements according to your own needs.

Please note:

Please note that, for some articles (particularly, systematic reviews and original research articles), 250 words may not be sufficient to provide all necessary information in the abstract. Therefore, the abstract length can be increased from the 250-word limit (to up to 450 words) if the topic dictates, and to allow full compliance with the relevant reporting guidelines.

### **Text**

#### **Text Formatting**

Manuscripts should be submitted in Word.

- Use a normal, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.
- Use italics for emphasis.
- Use the automatic page numbering function to number the pages.
- Do not use field functions.
- Use tab stops or other commands for indents, not the space bar.
- Use the table function, not spreadsheets, to make tables.
- Use the equation editor or MathType for equations.
- Save your file in docx format (Word 2007 or higher) or doc format (older Word versions).

### **Headings**

Please use the decimal system of headings with no more than three levels.

### **Abbreviations**

Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter.

### **Footnotes**

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely of a reference citation, and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables.

Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data). Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols.

Always use footnotes instead of endnotes.

### **Acknowledgments**

Acknowledgments of people, grants, funds, etc. should be placed in a separate section on the title page. The names of funding organizations should be written in full.

## References

### Citation

Reference citations in the text should be identified by numbers in square brackets. Some examples:

1. Negotiation research spans many disciplines [3].
2. This result was later contradicted by Becker and Seligman [5].
3. This effect has been widely studied [1-3, 7].

### Reference list

The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text.

The entries in the list should be numbered consecutively.

If available, please always include DOIs as full DOI links in your reference list (e.g. "https://doi.org/abc").

- Journal article  
Smith JJ. The world of science. *Am J Sci.* 1999;36:234–5.
- Article by DOI  
Slifka MK, Whitton JL. Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med.* 2000; <https://doi.org/10.1007/s001090000086>
- Book  
Blenkinsopp A, Paxton P. *Symptoms in the pharmacy: a guide to the management of common illness.* 3rd ed. Oxford: Blackwell Science; 1998.
- Book chapter  
Wyllie AH, Kerr JFR, Currie AR. Cell death: the significance of apoptosis. In: Bourne GH, Danielli JF, Jeon KW, editors. *International review of cytology.* London: Academic; 1980. pp. 251–306.
- Online document

Doe J. Title of subordinate document. In: The dictionary of substances and their effects. Royal Society of Chemistry. 1999. <http://www.rsc.org/dose/title> of subordinate document. Accessed 15 Jan 1999.

Always use the standard abbreviation of a journal's name according to the ISSN List of Title Word Abbreviations, see

ISSN.org LTWA

If you are unsure, please use the full journal title.

### **Tables**

- All tables are to be numbered using Arabic numerals.
- Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.
- For each table, please supply a table caption (title) explaining the components of the table.
- Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table caption.
- Footnotes to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body.

### **Electronic Figure Submission**

- Supply all figures electronically.
- Indicate what graphics program was used to create the artwork.
- For vector graphics, the preferred format is EPS; for halftones, please use TIFF format. MS Office files are also acceptable.
- Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.
- Name your figure files with "Fig" and the figure number, e.g., Fig1.eps.

### **Figure Lettering**

- To add lettering, it is best to use Helvetica or Arial (sans serif fonts).
- Keep lettering consistently sized throughout your final-sized artwork, usually about 2–3 mm (8–12 pt).
- Variance of type size within an illustration should be minimal, e.g., do not use 8-pt type on an axis and 20-pt type for the axis label.
- Avoid effects such as shading, outline letters, etc.

- Do not include titles or captions within your illustrations.

### **Figure Numbering**

- All figures are to be numbered using Arabic numerals.
- Figures should always be cited in text in consecutive numerical order.
- Figure parts should be denoted by lowercase letters (a, b, c, etc.).
- If an appendix appears in your article and it contains one or more figures, continue the consecutive numbering of the main text. Do not number the appendix figures, "A1, A2, A3, etc." Figures in online appendices [Supplementary Information (SI)] should, however, be numbered separately.

### **Figure Captions**

- Each figure should have a concise caption describing accurately what the figure depicts. Include the captions in the text file of the manuscript, not in the figure file.
- Figure captions begin with the term Fig. in bold type, followed by the figure number, also in bold type.
- No punctuation is to be included after the number, nor is any punctuation to be placed at the end of the caption.
- Identify all elements found in the figure in the figure caption; and use boxes, circles, etc., as coordinate points in graphs.
- Identify previously published material by giving the original source in the form of a reference citation at the end of the figure caption.

#### Figure Placement and Size

- When preparing your figures, size figures to fit in the column width.
- For large-sized journals the figures should be 84 mm (for double-column text areas), or 174 mm (for single-column text areas) wide and not higher than 234 mm.
- For small-sized journals, the figures should be 119 mm wide and not higher than 195 mm.

### **Permissions**

If you include figures that have already been published elsewhere, you must obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format. Please be aware that some publishers do not grant electronic rights for free and that Springer will not be able to refund any costs that may have occurred to receive these permissions. In such cases, material from other sources should be used.

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Finalmente, esse ciclo se fecha, mas com uma ponta convidativa para continuação. As hipóteses iniciais do projeto foram corroboradas pelos resultados do estudo. Dentro das limitações da pesquisa, a nova posologia testada mostrou-se superior à utilizada habitualmente há tanto tempo. Esses achados são animadores e atendem a expectativas pessoais, e sua reprodução deveria ser testada em estudos subsequentes.

Assim, o presente trabalho cumpriu com seus objetivos. Além daqueles descritos inicialmente no projeto, buscamos também identificar o melhor instrumento para avaliação dos sintomas e estimar o tamanho amostral ideal para confirmar os achados do estudo.

De forma igualmente importante, outro propósito alcançado com a realização deste trabalho consiste na minha aproximação com o universo da pesquisa. A elaboração do projeto, a coleta de dados e a redação do artigo científico foram tarefas árduas, e através delas dou meu primeiro passo no processo de produção científica.

O aprendizado proporcionado pela realização desse projeto foi além do esperado, e não se restringiu ao conhecimento adquirido apenas com o extenuante exercício de revisão da literatura. As diferentes etapas do processo e o contato com diferentes pessoas contribuiu para além da esfera técnica e acadêmica, tanto da medicina quanto da estatística, mas também permitiu uma maior compreensão de aspectos humanos, políticos e sociais importantes para meu desenvolvimento pessoal.

Passados diversos momentos de angústia, dúvidas, cansaço e bloqueios produtivos, finalizo este trabalho com sentimento de dever cumprido e sabendo que fiz o possível dentro das limitações internas e externas. Espero que os resultados aqui encontrados possam de alguma forma contribuir com a literatura e estimular a produção e aplicação de novos conhecimentos acerca desse tema tão importante e prevalente.