

INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS PRECISAM SER INGERIDOS EM JEJUM?

Rafaela Grobe

Os inibidores de bomba de prótons (IBP) são fármacos antissecretórios utilizados no tratamento e profilaxia de úlceras pépticas, bem como em distúrbios associados com hiperacidez estomacal, como doença do refluxo gastroesofágico e dispepsia.⁽¹⁾

Disponíveis no Brasil, temos os seguintes IBPs: omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, lansoprazol, dexlansoprazol e rabeprazol.⁽²⁾ Fica a questão: todos devem ser utilizados sem alimentos?

Inibidores de bomba de prótons disponíveis no Brasil ⁽²⁾	
Dexlansoprazol	Omeprazol
Esomeprazol	Pantoprazol
Lansoprazol	Rabeprazol

Os IBPs são degradados em ambientes ácidos e, desse modo, são disponibilizados como formulações de revestimento entérico. Elas previnem a degradação e a protonação prematura do fármaco no estômago, permitindo que seja dissolvido e então absorvido no duodeno em pH mais alto.⁽³⁾

Fármacos deste grupo bloqueiam a secreção de ácido gástrico através da inibição da bomba de prótons ($H^+/K^+-ATPase$) nas células parietais

gástricas. Isso produz um efeito profundo e de longa duração capaz de manter o pH gástrico acima de 4, até mesmo durante a liberação pós-prandial de ácido. No entanto, os IBPs inibem somente aquelas bombas que estão ativamente secretando ácido; assim, são mais efetivos se ingeridos de 30 a 60 minutos antes da refeição (Figura 1).⁽³⁾

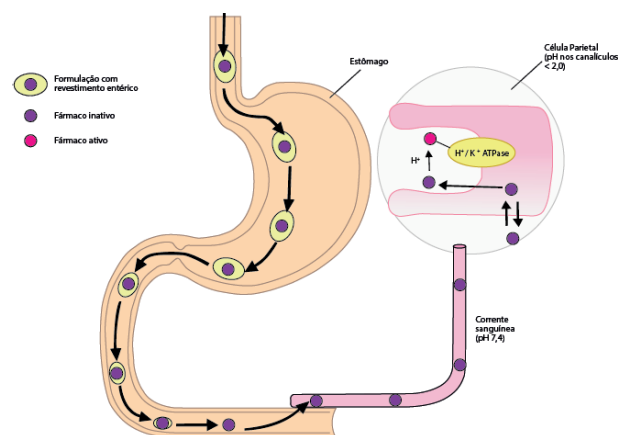


Figura 1. Mecanismo de ação dos IBPs. O IBP é ingerido em uma formulação de revestimento entérico, que se dissolve e permite a absorção no intestino. Após ser absorvido, o IBP penetra na célula parietal gástrica ativa e é protonado nos canaliculos, acumulando-se. O fármaco protonado é então transformado no metabólito ativo, que se liga à $H^+/K^+-ATPase$ inibindo a secreção ácida.

OMEPRAZOL:

O omeprazol, uma base fraca, entra nas células parietais na forma intacta, é protonado e se acumula, desde que o pH da célula esteja abaixo do pKa do fármaco (3,97).⁽⁴⁾ Não inibe diretamente o sistema enzimático da bomba de prótons, mas se concentra sob as condições ácidas dos canais secretórios das células parietais, onde o fármaco passa por um rearranjo a seu metabólito ativo - que então reage com os grupos sulfidril da bomba de prótons, inativando-a. O metabólito ativo forma uma ligação covalente irreversível com a bomba; desse modo, a secreção do ácido é inibida até que seja sintetizada uma nova enzima, resultando em uma ação prolongada.⁽⁵⁾

A velocidade, mas não a extensão da absorção do omeprazol, é afetada pela presença de alimentos.⁽⁴⁾ Após a administração de cápsulas de liberação retardada com a refeição, a velocidade de absorção gastrointestinal é reduzida. Assim, deve ser administrado antes das refeições, sendo que a ingestão até dois minutos antes da alimentação não tem um efeito adverso sobre a biodisponibilidade.⁽⁵⁾

ESOMEPRAZOL:

O esomeprazol é o enantiômero S do omeprazol, oferecendo, aparentemente, vantagens farmacocinéticas sobre o composto racêmico, incluindo menor metabolismo hepático de primeira passagem e menor depuração plasmática.⁽⁴⁾

De acordo com a literatura, o esomeprazol magnésico em cápsulas de liberação retardada deve ser administrado ao menos uma hora antes da refeição, uma vez que a área sob a curva (ASC) diminuiu entre 43 e 53% com a administração após a ingestão de alimentos, se comparada à administração em jejum, baseada em uma dose única de 40 mg.⁽⁴⁾ Apesar disso, a administração com alimentos não tem demonstrado alterar significativamente o efeito sobre a acidez gástrica⁽¹⁾ e o fabricante brasileiro informa que a ingestão dos comprimidos

revestidos de liberação retardada independe da alimentação.⁽²⁾

PANTOPRAZOL:

O pantoprazol, uma base fraca, se acumula sob as condições ácidas dos canalículos secretórios das células parietais, onde é convertido à sua forma ativa, que faz uma ligação covalente com a bomba de prótons, inativando-a.⁽⁴⁾⁽⁵⁾

Os alimentos podem retardar a velocidade, mas não afetam a extensão da absorção gastrointestinal dos comprimidos de liberação retardada de pantoprazol.⁽⁵⁾ Quando são administrados juntamente com alimentos, a absorção pode ser atrasada em até duas horas ou mais; porém, a ASC e a concentração máxima não são afetadas.⁽⁴⁾ Assim, o pantoprazol pode ser administrado sem preocupação com relação à refeição.⁽⁴⁾⁽⁵⁾

LANSOPRAZOL:

O lansoprazol, uma base fraca, é convertido aos seus metabólitos ativos no ambiente ácido dos canalículos secretórios das células parietais. Esses metabólitos são responsáveis pela inibição da bomba de prótons.⁽⁴⁾⁽⁵⁾ Uma vez que forma uma ligação covalente irreversível, a secreção de ácido gástrico é inibida até que uma nova bomba de prótons seja sintetizada, o que resulta em uma duração prolongada da ação.⁽⁵⁾

Os alimentos retardam a absorção do lansoprazol e reduzem sua biodisponibilidade em cerca de 50%.⁽¹⁾ A ASC e a concentração máxima do lansoprazol são reduzidas em cerca de 50% a 70% quando administrado 30 minutos após a refeição, comparadas com o estado de jejum. Por outro lado, não há efeito significativo do alimento quando o lansoprazol é administrado antes das refeições.⁽⁴⁾ Desse modo, o lansoprazol deve ser administrado antes das refeições.⁽⁵⁾

DEXLANSOPRAZOL:

O dexlansoprazol é o isômero R do lansoprazol, que é uma mistura racêmica dos isômeros R e S. Ambos inibem a bomba de prótons, mas a depuração plasmática do dexlansoprazol é mais lenta do que a do S-lansoprazol.⁽⁵⁾

Não foram notadas diferenças significativas no pH gástrico médio entre condições de jejum e várias condições de alimentação. Entretanto, a porcentagem de tempo em que o pH gástrico ficou acima de 4 durante o intervalo de dosagem de 24 horas diminuiu ligeiramente com a administração do dexlansoprazol após uma refeição, quando comparado à administração em jejum (57% e 64%, respectivamente). Isso foi primeiramente causado por uma resposta diminuída no pH gástrico durante as primeiras quatro horas após a administração da dose.⁽⁴⁾ O uso pode ser feito sem preocupações quanto à alimentação, mas alguns pacientes podem ter benefício com a administração pré-prandial se não responderem adequadamente com a ingestão pós-prandial.⁽⁴⁾⁽⁵⁾

RABEPRAZOL:

O rabeprazol é um IBP com atividade farmacológica e estrutura química similar a lansoprazol e omeprazol. Todos são inibidores irreversíveis da bomba de prótons. De modo semelhante ao omeprazol, a atividade do rabeprazol sobre a secreção ácida é dependente da dose. O rabeprazol é mais potente e tem início de ação mais rápido que o omeprazol, mas também tem uma duração mais curta de ação do que ele.⁽⁴⁾

A administração do rabeprazol após uma refeição gordurosa resulta em um maior tempo para atingir a concentração plasmática máxima, variando até quatro horas ou mais; porém, a concentração máxima e o valor da ASC não são alterados.⁽²⁾⁽⁴⁾ Quando administrado em condições de não jejum, o tempo para atingir o pico de concentração plasmática é prolongado por aproximada-

mente uma hora e meia, embora a concentração plasmática máxima e o valor da ASC permaneçam essencialmente inalterados.⁽⁴⁾ Assim, rabeprazol pode ser administrado com ou sem alimentos.⁽⁵⁾

Apesar de o fabricante recomendar a administração de rabeprazol após o café da manhã para úlceras duodenais, porque os estudos clínicos estabelecendo a eficácia para esse uso empregaram tal administração, outras evidências indicam que o fármaco possa ser administrado sem preocupação com relação às refeições, pela manhã ou na hora de dormir. A possibilidade de que a hora da administração possa facilitar a concordância com o tratamento deve ser considerada.⁽⁵⁾

CONCLUSÃO:

A presença de alimentos no tubo digestivo pode impactar significativamente na absorção de alguns IBPs, enquanto não traz alterações importantes para outros, conforme resumido na tabela 1. Os IBPs são mais efetivos se ingeridos de 30 a 60 minutos antes da refeição por dois motivos: é necessário um ambiente ácido nos canalículos das células parietais para a conversão dos IBPs aos seus metabólitos ativos⁽⁴⁾ e por inibir somente aquelas bombas de prótons que estão ativamente secretando ácido.⁽³⁾

CENTRO DE INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS DO CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DO PARANÁ
CIM FORMANDO - Edição nº 04 - Ano XVI - 2019

Pesquisa e elaboração: Centro de Informação sobre Medicamentos.

Gerente Técnico-Científico: Jackson Carlos Rapkiewicz - CRF-PR 14.200

Farmacêuticas: Rafaela Grobe - CRF-PR 16.311

Karin Juliana Bitencourt Zaros - CRF-PR 15.619

Diagramação: Michelly M T Lemes Trevisan

Twitter: twitter.com/cimcrfpr

INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS

Tabela 1. Influência dos alimentos sobre os IBPs e recomendações de horários para administração.

Inibidor da bomba de prótons	A presença de alimentos influencia na absorção?	Horário recomendado de administração
Omeprazol	Não significativamente. Somente a velocidade da absorção é afetada, mas não a extensão.	<i>Cápsulas de liberação retardada:</i> até dois minutos antes das refeições.
Esomeprazol	Atrasa e diminui a absorção, mas não afeta significativamente o efeito.	<u>Recomendação da literatura:</u> <i>Cápsulas de liberação retardada:</i> Ao menos uma hora antes da refeição. ----- <u>Recomendação do fabricante brasileiro:</u> <i>Comprimidos revestidos de liberação retardada:</i> Não há preocupação quanto à refeição.
Pantoprazol	Somente a velocidade da absorção é afetada, mas não a extensão.	<i>Comprimidos revestidos de liberação retardada:</i> Não há preocupação quanto à refeição.
Lansoprazol	Retarda a absorção e reduz a biodisponibilidade.	<i>Cápsulas de liberação retardada:</i> Antes das refeições.
Dexlansoprazol	Não significativamente.	<i>Cápsulas de liberação retardada:</i> Não há preocupação quanto à refeição. Caso não faça efeito quando administrado após a refeição, pode ser tentado administrar antes da refeição.
Rabeprazol	Somente a velocidade da absorção é afetada, mas não reduz a extensão.	<i>Comprimidos revestidos de liberação retardada:</i> Pode ser administrado sem preocupação quanto à refeição, pela manhã ou na hora de dormir.

REFERÊNCIAS:

1. SWEETMAN, S.C. (Ed). *Martindale: The Complete Drug Reference*. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Eletronic version. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 29 nov. 2019.
2. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consultas**. Medicamentos. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>>. Acesso em 29 nov. 2019.
3. DIPIRO, J.T. *et al. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 10. ed. New York: McGraw-Hill, 2017.
4. IBM MICROMEDEX. *Drugdex*. Greenwood Village: IBM Watson Health. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 29 nov. 2019.
5. McEVOY, G.K. (Ed). *AHFS Drug Information*. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2017.

ALERTA SOBRE O USO DE ONDANSETRONA NA GRAVIDEZ

Karin Juliana Bitencourt Zaros

Em setembro de 2019 a Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos Sanitários (AEMPS) publicou um informativo sobre o risco de defeitos de fechamento orofaciais após o uso de ondansetrona durante o primeiro trimestre de gestação.⁽¹⁾

Um mês depois, a Gerência de Farmacovigilância da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) emitiu um alerta sobre o risco de ocorrência de malformações congênitas, principalmente casos de fenda palatina, identificados em filhos de mulheres expostas ao fármaco durante o mesmo período.⁽²⁾

Nos informes, os órgãos reguladores citam resultados de estudos epidemiológicos que sugerem um aumento no risco dos defeitos descritos com o uso de ondansetrona no início da gestação.

ONDANSETRONA

É um antagonista dos receptores 5-HT₃ de serotonina utilizado no manejo de náusea e vômito induzidos por quimioterapia e radioterapia citotóxicas. Também é utilizado para prevenção e tratamento de náusea e vômito pós-operatórios.⁽³⁾

Dados provenientes da literatura e da notificação de suspeitas de reações adversas mostram que o fármaco também é usado *off label* para o tratamento de hiperêmese gravídica e de formas mais leves de náuseas e vômitos associados à gravidez.⁽¹⁾

As evidências disponíveis para determinar risco fetal são inconclusivas ou inadequadas quando ondansetrona é utilizada em mulheres grávidas ou em mulheres com potencial para engravidar. Os possíveis benefícios devem ser pesados em relação aos potenciais riscos do uso do fármaco na gravidez.⁽⁴⁾

ESTUDOS QUE AVALIARAM OS RISCOS DO USO DA ONDANSETRONA NA GRAVIDEZ:

Um estudo de coorte* retrospectivo (dados do *Swedish Medical Birth Register* combinados com dados do *Swedish Register of Prescribed Drugs*) realizado em 1.349 crianças nascidas de mulheres que utilizaram ondansetrona durante o primeiro trimestre de gestação não mostrou um risco aumentado para malformações congênitas graves. No entanto, em uma subanálise foi observada uma associação entre exposição à ondansetrona e defeito cardiovascular [razão de chances (*odds ratio* - OR*) = 1,62; intervalo de confiança (IC*)95% = 1,04-2,14] e defeito do septo cardíaco (OR = 2,05; IC95% =

1,19-3,28). Das 1.349 crianças expostas à ondansetrona durante o início da gravidez, foram relatadas malformações de qualquer tipo em 49. Dessas 49 malformações congênitas, 38 foram consideradas relativamente graves, 19 foram defeitos cardiovasculares e 17 foram defeitos no septo cardíaco. Foi sugerido que o efeito teratogênico poderia estar relacionado com o potencial de ondansetrona de causar prolongamento do intervalo QT e arritmias cardíacas. Um caso de fenda palatina foi relatado.⁽⁴⁾

Há dados conflitantes sobre a exposição à ondansetrona no início da gravidez e o desenvolvimento de fenda palatina. Em um estudo de caso-controle* foi observada uma associação entre o uso materno do fármaco e fenda palatina isolada (OR = 2,37; IC95% = 1,18-4,76). No entanto, por conta do grande número de comparações entre medicamentos e defeitos no nascimento, esta associação pode ser um acaso. Limitações deste estudo incluem falta de informação sobre o tempo de formação do palato, o uso de outros medicamentos pelas mães e outros fatores de risco para fenda palatina.⁽⁴⁾

Em um estudo de coorte retrospectivo que avaliou 1.816.414 gestações dos dados nacionais do *Medicaid Analytic eXtract (MAX)* no período de 2000 a 2013, a exposição à ondansetrona durante o primeiro trimestre não foi associada com malformações cardíacas ou congênitas. Porém, um pequeno aumento no risco de fendas orais foi observado. De 88.467 gestações expostas à ondansetrona durante o primeiro trimestre, foram observadas malformações cardíacas em 835 crianças [risco absoluto (RA*) = 94,4 por 10.000 crianças; IC95% = 88-100,8]; fendas orais foram observadas em 124 crianças (RA = 14 por 10.000 crianças; IC95% = 11,6-16,5); e outras malformações congênitas foram observadas em 3.277 crianças (RA = 370,4 por 10.000 crianças; IC95% = 358-382,9).⁽⁴⁾

Neste estudo, de 1.727.947 gestações não expostas ao fármaco, foram observadas malformações cardíacas em 14.577 crianças (RA = 84,4 por 10.000 crianças; IC95% = 83-85,7); fendas orais foram observadas em 1.921 crianças (RA = 11,1 por 10.000 crianças; IC95% = 10,6-11,6); e outras

malformações congênitas foram observadas em 54.174 crianças (RA = 313,5 por 10.000 crianças; IC95% 310,9-316,9). O risco relativo (RR*) ajustado para malformações cardíacas, fendas orais e outras malformações congênitas foi 0,99 (IC95% = 0,93-1,06), 1,24 (IC95% = 1,03-1,48) e 1,01 (IC95% = 0,98-1,05), respectivamente.⁽⁴⁾

O estudo descrito acima, que foi um dos citados pela AEMPS no informativo emitido⁽¹⁾, apresentou certas limitações elencadas pelos próprios autores, como o fato de que quando um medicamento foi prescrito, não significa que foi realmente consumido; ou o fato de a coorte ter sido restrita a crianças que nasceram vivas, sendo que malformações congênitas graves que resultaram em aborto não foram consideradas; além disso, o estudo foi focado em indivíduos com o seguro *Medicaid*, que cobre as despesas médicas de aproximadamente 50% de todas as gestações dos Estados Unidos, os critérios de inclusão da coorte resultaram na seleção de uma subpopulação mais desfavorecida, composta principalmente por mulheres de baixa renda, com mais de um filho e com deficiência. As características deste tipo de população - diversidade racial, vulnerabilidade e idade jovem - podem ter afetado as relações biológicas estudadas.⁽⁵⁾

Também foi citado pela agência espanhola um estudo retrospectivo de caso-controle aninhado* realizado em 864.083 duplas formadas por mães e filhos, das quais 76.330 mulheres receberam ondansetrona durante o primeiro trimestre da gestação.⁽¹⁾ Segundo os autores, esse estudo demonstrou, em uma análise primária, que a exposição à ondansetrona no primeiro trimestre está associada com um risco estatisticamente significativo aumentado para todos os defeitos cardíacos (OR = 1,52; IC95% = 1,35-1,70) e defeitos de fendas orofaciais (OR = 1,32; IC95% = 0,76-2,28), embora tenha ocorrido uma variabilidade significativa em torno das estimativas devido ao pequeno tamanho da amostra. E em uma análise secundária, foi demonstrado que a exposição à ondansetrona foi associada com um risco significativamente aumentado de todos os defeitos cardíacos específicos do nascimento. O risco estimado foi especialmente

elevado para defeitos do septo atrial (OR = 1,62; IC95% = 1,43-1,84) e defeitos do septo atrioventricular (OR = 2,68; IC95% = 1,61-4,47). A exposição à ondansetrona durante o primeiro trimestre também foi associada com risco significativamente elevado de outros defeitos circulatórios (OR = 1,83; IC95% = 1,45-2,29), hérnia diafragmática (OR = 2,49; IC95% = 1,18-5,25) e anomalias do sistema coletor renal (OR = 1,28; IC95% = 1,01-1,63).⁽⁶⁾ Não foram descritos defeitos de fendas orofaciais nessa análise secundária.

A população do estudo acima incluiu duplas de mães e filhos resultantes de todos os nascimentos de bebês vivos de 2000 a 2014 e que tiveram um ano de acompanhamento. A exposição à ondansetrona foi definida como uma prescrição preenchida para o fármaco ou como sua administração em consultório ou no hospital durante o primeiro trimestre de gravidez.⁽⁶⁾

CLASSIFICAÇÃO DE RISCO DE ONDANSETRONA NA GESTAÇÃO:

Qualquer classificação de risco dos fármacos na gestação é incompleta, porque os critérios não abrangem todas as condições de exposição (natureza do agente, dose, via, tempo de exposição e idade gestacional em que ocorre), nem controlam fatores como exposições concomitantes, estado de saúde da gestante e história familiar.⁽⁷⁾

No Brasil, as bulas do medicamento de referência para ondansetrona comprimido de desintegração oral, Vonau Flash® (Biolab), e do medicamento de referência para ondansetrona comprimido revestido, Cloridrato de Ondansetrona (Blau), trazem a informação de que o medicamento pertence à categoria B* de risco na gravidez. Já na bula do medicamento de referência para ondansetrona solução injetável, Zofran® (Novartis), está descrito que o medicamento pertence à categoria D*.⁽⁸⁾

Foi realizada alteração na bula no medicamento Zofran® em novembro de 2019.⁽⁸⁾ Segundo o laboratório fabricante “estudos pré-clínicos não

mostram nenhum risco de anomalia congênita no feto. Os recentes estudos epidemiológicos sugerem que pode haver um risco de anomalias congênitas associadas ao uso de ondansetrona durante o primeiro trimestre de gravidez. No entanto, a associação causal definitiva de Zofran com anomalias congênitas não pode ser estabelecida. Com base nisso, a empresa entendeu que a categoria de risco na gravidez mais adequada seria a D, mesmo que não haja relação causal estabelecida entre ondansetrona e o risco de ocorrência de malformações congênitas. Portanto, foi submetida à agência a alteração da categoria de risco na gravidez de B para D. A alteração na bula não está relacionada com a segurança e eficácia do produto.” O laboratório ainda descreve que não endossa o uso fora do que está preconizado em bula.⁽⁹⁾

Segundo o informe da Anvisa, a agência analisa a possibilidade de se alterar ondansetrona para a categoria de risco D na gravidez. Além disso, as investigações pelo órgão em relação ao fármaco continuam e, com base nessas investigações, pode-se futuramente contraindicar o uso de ondansetrona por mulheres grávidas.⁽²⁾

CONSIDERAÇÕES:

O Comitê Europeu para a Avaliação de Riscos em Farmacovigilância realizou uma revisão do risco de malformações congênitas após exposições durante a gestação. Esta revisão ocorreu após o conhecimento dos resultados dos dois estudos citados pela agência espanhola, que sugerem um aumento do risco de defeitos de fechamento orofaciais e malformações cardíacas.⁽¹⁾

As conclusões da revisão, tendo em conta os resultados dos dois estudos e de outros disponíveis, foram que em filhos de mães que receberam ondansetrona durante o primeiro trimestre de gestação há um ligeiro aumento no risco de defeitos de fechamento orofaciais e que os resultados do conjunto de estudos disponíveis não são conclusivos sobre o risco de malformações cardíacas devido à inconsistência dos resultados e da diversidade dos estudos.⁽¹⁾

RECOMENDAÇÕES:

Os prescritores devem ter cautela em relação à indicação de ondansetrona para mulheres durante o primeiro trimestre de gravidez.⁽²⁾

Segundo a AEMPS, ondansetrona não está indicada para tratar mulheres grávidas e o uso do fármaco deve ser evitado, principalmente durante o primeiro trimestre da gestação.⁽¹⁾ Além disso, é importante informar a todas as pacientes em idade fértil que necessitem de tratamento com ondansetrona sobre o risco de defeitos de fechamento orofaciais em caso de administração durante o primeiro trimestre de gestação, e recomendar o uso de medidas anticonceptivas eficazes.⁽¹⁾⁽²⁾

Profissionais da saúde podem fazer o relato de eventos adversos a medicamentos, a fim de contribuir para a avaliação de segurança dos medicamentos, através do sistema disponibilizado pela Anvisa, VigiMed.⁽¹⁰⁾

DEFINIÇÕES	
Estudo de coorte	Indivíduos de uma população delimitada são classificados em <i>expostos</i> ou <i>não expostos</i> a uma determinada condição e são acompanhados para a detecção da ocorrência de <i>eventos incidentes</i> em cada grupo. Estudos em que apenas um grupo (em geral, o de expostos ao medicamento) é acompanhado chamam-se estudos de incidência ou apenas coortes. ⁽⁷⁾
Estudo de caso-controle	Indivíduos com o desfecho clínico de interesse (<i>casos</i>) são selecionados e é feita uma investigação de exposições potencialmente associadas ao desfecho. Para o grupo de comparação, selecionam-se indivíduos sem o desfecho clínico de interesse (<i>controles</i>) e, da mesma forma, se investigam exposições. ⁽⁷⁾
Estudo de caso-controle aninhado	Os vieses de estudos de caso-controle podem ser minimizados com sua inserção (estudo aninhado) em estudo de coorte. Estudo de caso-controle aninhado à coorte viabiliza obter estimativas para a amostra similares às provenientes da análise de toda a coorte, com a garantia de que a exposição precede temporalmente a ocorrência do desfecho. ⁽⁷⁾ Também assegura que os casos e controles derivem da mesma população subjacente e que terão a mesma oportunidade de serem diagnosticados com uma doença. ⁽¹¹⁾ Sua maior aplicabilidade em Farmacologia Clínica consiste na investigação de efeitos adversos raros de medicamentos. ⁽⁷⁾
OR (<i>odds ratio</i> - razão de chances)	Avalia a chance de exposição entre casos comparativamente à chance de exposição entre controles. Se a frequência de exposição for maior entre os casos, o resultado excederá a 1, indicando risco. ⁽⁷⁾
IC (intervalo de confiança)	Corresponde ao intervalo de valores passíveis de ocorrer na população, situados em torno da média calculada para a amostra, com grau de confiança de 95% ou 99%. ⁽⁷⁾ Quanto menor o IC, menor é a incerteza do valor verdadeiro. ⁽¹²⁾
RA (risco absoluto - incidência)	Probabilidade do evento em uma população de comparação em estudo (exposta/não exposta) em determinado tempo. ⁽¹²⁾

REFERÊNCIAS:

1. ESPAÑA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. **Ondansetrón**: riesgo de defectos de cierre orofaciales (labio leporino, paladar hendido) tras su uso durante el primer trimestre del embarazo. Disponível em: <<https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/seguridad-1/ondansetron-riesgo-de-defectos-de-cierre-orofaciales-labio-leporino-paladar-hendido-tras-su-uso-durante-el-primer-trimestre-del-embarazo/>>. Acesso em 26 nov. 2019.
2. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Informações Técnicas nº 62019/2019**. A gerência de farmacovigilância alerta para o risco de ocorrência de malformações congênicas com o uso do medicamento ondansetrona. Disponível em: <bit.ly/37HHhBy>. Acesso em: 26 nov. 2019.

3. SWEETMAN, S.C. (Ed). **Martindale: The Complete Drug Reference**. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Eletronic version. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 26 nov. 2019.
4. IBM MICROMEDEX. **Drugdex**. Greenwood Village: IBM Watson Health. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 26 nov. 2019.
5. HUYBRECHTS, K. F. et al. Association of maternal first-trimester ondansetron use with cardiac malformations and oral clefts in offspring. **JAMA**, v. 320, n. 23, p. 2429-2437, 2018. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2718793>>. Acesso em 27 nov. 2019.
6. ZAMBELLI-WEINER, A. et al. First trimester ondansetron exposure and risk of structural birth defects. **Reprod Toxicol.**, v. 83, p. 14-20, jan. 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890623818301230?via%3Dihub>>. Acesso em 27 nov. 2019.
7. FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia Clínica e Terapêutica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.
8. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulário Eletrônico**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em 27 nov. 2019.
9. NOVARTIS. **Novartis Biociências S. A.** [ref:_00DA0a9or_5002GkTUbp:ref]. [mensagem de trabalho]. Mensagem recebida por: <karin.cim@crf-pr.org.br> em: 03 dez. 2019.
10. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **VigiMed**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>>. Acesso em 27 nov. 2019.
11. OLIVEIRA, M. A.; VELLARDE, G. C.; SÁ, R. A. M. Entendendo a pesquisa clínica IV: estudos de caso controle. **Femina**, v. 43, n. 4, p. 175-180, jul.-ago. 2015. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2015/v43n4/a5310.pdf>>. Acesso em 03 dez. 2019.
12. MEDICINA baseada em evidências. Disponível em: <http://portal.pmf.sc.gov.br/arquivos/arquivos/pdf/23_12_2009_8.47.47.cf947045fa3f3b-8f4de1252b5dbd4e14.pdf>. Acesso em 27 nov. 2019.