

# AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA, SEGURANÇA E TOLERABILIDADE DE RABEPRAZOL NO TRATAMENTO DE DOENÇAS ÁCIDO-PÉPTICAS

José Alves de FREITAS<sup>1</sup>, Lúcia Maria Praciano LIMA<sup>2</sup>,  
José Luiz RANIERI<sup>2</sup>, Cláudio OLIVIERI Jr.<sup>2</sup>,  
Hélio José FRAGOSO<sup>2</sup> e Décio CHINZON<sup>3</sup>

**RESUMO** – *Racional* – Rabeprazol sódico é um derivado benzimidazólico com potente ação inibidora da bomba de prótons. Aprovado na maioria dos países do mundo, inclusive no Brasil, a substância tem se mostrado muito eficaz para o tratamento das doenças ácido-pépticas, especialmente a doença por refluxo gastroesofágico. *Objetivos* - Avaliar a eficácia e tolerabilidade de rabeprazol em pacientes com esofagite por refluxo e/ou úlcera péptica gástrica e/ou duodenal na prática clínica, bem como avaliar o tempo necessário para a obtenção de alívio dos sintomas. *Pacientes/Métodos* - Foram avaliados 171 pacientes que procuraram consulta com gastroenterologista e que tiveram como diagnóstico a doença por refluxo ou úlcera péptica. Todos os pacientes eram ambulatoriais, de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos. O diagnóstico, assim como o controle pós-tratamento foi obtido através do exame endoscópico. Todos os pacientes receberam 20 mg de rabeprazol ao dia por 4 a 8 semanas, dependendo do diagnóstico e a critério do médico. Os pacientes receberam um diário para registro do início do alívio dos sintomas. Os dados obtidos no início e ao final do tratamento foram analisados através do teste não-paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas. *Resultados* - Dos 171 pacientes iniciais 162 completaram o estudo. Destes, 78 (48,1%) tiveram como diagnóstico a doença por refluxo. Onze (6,8%) apresentaram associação desta com úlcera duodenal e 7 (4,3%) associada à úlcera gástrica. Em 39 (24,1%) o diagnóstico foi de úlcera duodenal. A úlcera gástrica isoladamente estava presente em 24 (14,8%) e associada à úlcera duodenal em 3 (1,9%) casos. O tratamento foi de 4 semanas em 94,2% dos pacientes. Apenas 7 necessitaram 6 semanas e 3 foram tratados por 8 semanas. Mais da metade dos pacientes obtiveram alívio dos sintomas após o 1 dia de tratamento e após 7 dias, 89,5% estavam totalmente assintomáticos. O índice de cicatrização das lesões foi de 88,3% dos casos. Vinte e sete pacientes (15,2%) relataram eventos adversos leves que não necessariamente estavam relacionados à medicação, sendo os mais frequentes: diarreia, cefaléia e tonturas. *Conclusões* - O rabeprazol mostrou-se altamente eficaz para o alívio dos sintomas de pacientes com doenças ácido-pépticas. Da mesma forma, a droga proporcionou altos índices de cicatrização das lesões. O medicamento mostrou ser seguro, com efeitos colaterais transitórios e sem maiores conseqüências para os pacientes.

**DESCRIPTORIOS** – Benzimidazóis. Bombas de próton. Úlcera péptica.

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina de Catanduva, SP. <sup>2</sup> Gastroenterologista da cidade de São Paulo. <sup>3</sup> Disciplina de Gastroenterologia Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.  
Endereço para correspondência: Dr. José Alves de Freitas - FAMECA - Coordenadoria de Graduação - Av. São Vicente de Paulo, 14545 - 15809-145 - Catanduva, SP. e-mail: jalves@zup.com.br

## INTRODUÇÃO

Rabeprazol é um inibidor de bomba de prótons (IBP) de última geração, aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) para tratamento de doenças ácido-pépticas, incluindo: doença por refluxo gastroesofágico (DRGE), úlcera gástrica (UG), úlcera duodenal (UD) e síndrome de Zollinger-Ellison. Assim como os demais IBPs, essa droga tem se mostrado eficaz e segura<sup>(2)</sup>.

Estudos clínicos demonstraram que o medicamento é altamente eficaz para o alívio dos sintomas e cicatrização da esofagite por refluxo e de úlceras gástricas e duodenais<sup>(10)</sup>. Estudos comparativos utilizando-se 20 mg de rabeprazol ao dia, versus placebo, durante 8 semanas, em pacientes com DRGE, o índice de cicatrização foi de 84% e 12% respectivamente<sup>(3)</sup>. Outro estudo clínico também envolvendo pacientes com DRGE, comparou rabeprazol 20 mg/dia com ranitidina 150 mg 4 vezes ao dia, por 8 semanas. Os índices de cicatrização foram de 92% com rabeprazol e de 66% no grupo ranitidina<sup>(7)</sup>. Estudo multicêntrico internacional comparando rabeprazol 20 mg/dia com omeprazol 20 mg/dia, também por 8 semanas, observaram índices de cicatrização de 92% e 94%, respectivamente<sup>(11)</sup>.

Múltiplos estudos confirmaram não só a eficácia, mas também a segurança do rabeprazol, permitindo sua aprovação pelo FDA.

## Objetivos

Primário: avaliar a eficácia e tolerabilidade de 20 mg de rabeprazol administrado 1 vez ao dia, em pacientes com esofagite por refluxo, UG e/ou UD ativas, na prática clínica de consultórios de gastroenterologistas de São Paulo.

Secundário: avaliar o tempo necessário para alívio dos sintomas, assim como a segurança e tolerabilidade do rabeprazol.

## Desenho do estudo

Estudo multicêntrico, aberto, não-comparativo, realizado em consultórios de gastroenterologistas da cidade de São Paulo em pacientes com diagnóstico de DRGE, UG e/ou UD ativas.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Material

Foram estudados 171 pacientes que procuraram um consultório de gastroenterologista e tiveram diagnóstico de DRGE, UG e/ou UD.

## Métodos

### A - Critérios de inclusão:

- Pacientes ambulatoriais, de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos.
- Se do sexo feminino ou pré-menopausadas, com vida sexual ativa, deveriam estar em uso de método anticoncepcional.
- Apresentarem diagnóstico de esofagite por refluxo de graus I, II, ou III da classificação de Savary-Miller ou UG e/ou UD.

### B - Critérios de exclusão:

- Esofagites secundárias a doenças sistêmicas, tais como: esclerodermia, ingestão de cáusticos entre outras.
- Presença de varizes de esôfago ou gástricas.
- História de cirurgia gástrica ou esofágica prévia.
- Evidência endoscópica de sangramento gastrointestinal ou suspeita clínica de síndrome de Zollinger-Ellison.
- Mulheres grávidas ou lactantes.
- Enfermidade concomitante (passada ou presente) que pudesse dificultar a avaliação do estudo, tais como: doenças malignas, disfunção cardiovascular, renal ou hepática.
- Uso de corticosteróides, antiinflamatórios não-esteróides ou anti-neoplásicos.
- Abuso de drogas, álcool ou qualquer outra condição que pudesse interferir na aderência do paciente ao tratamento.

O diagnóstico foi estabelecido através de exame endoscópico.

Todos os pacientes utilizaram rabeprazol na dose de 20 mg pela manhã. Todos foram alertados para não mastigar ou triturar o comprimido, devendo ser deglutido por inteiro.

O tempo de tratamento foi estabelecido pelo pesquisador de acordo com o diagnóstico: DRGE - 4 a 8 semanas, UG - 3 a 6 semanas, e UD - 2 a 4 semanas.

Os pacientes foram avaliados, no mínimo, duas vezes (pré e pós-tratamento). Consultas adicionais poderiam ser realizadas caso necessário. Os pacientes receberam um diário para registro do início do alívio dos sintomas.

### Análise Estatística

Para comparação entre os dados obtidos na visita inicial e final utilizou-se o teste não-paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas. O nível de significância adotado foi de 5%.

## RESULTADOS

### Pacientes Estudados

Foram incluídos 171 pacientes dos quais 162 completaram o estudo, 78 (48,1%) com diagnóstico de DRGE, sendo 56 (71,8%) esofagite Grau I, 20 (25,6%) grau II e 2 (2,6%) grau III de acordo com a classificação de Savary-Miller. Onze pacientes (6,8%) apresentaram ER associada à UD e 7 (4,3%) associada à UG. Trinta e nove pacientes (24,1%) tiveram diagnóstico de UD, 24 (14,8%) UG e 3 (1,9%) UG e UD associadas (Tabela 1).

**TABELA 1** – Diagnósticos

Avaliação Inicial	n	%
Esofagite por refluxo (I, II, III)	78	48,1
Esofagite + UD	11	6,8
Esofagite + UG	7	4,3
UD	39	24,1
UG	24	14,8
UD + UG	3	1,9
Total	162	100

### Dados Demográficos

A idade média dos pacientes foi de 42,5 anos, variando de 18 a 80 anos. A altura média foi de 166,8 cm e o peso médio 71,4 kg. Quanto ao sexo, 55% eram do sexo masculino e 45% do feminino. Oitenta e um por cento dos pacientes eram da raça branca (Tabela 2).

**TABELA 2** – Dados demográficos

Característica		
Sexo	M	55%
	F	45%
Raça	Branca	81%
	Negra	6%
	Mulata	11%
	Oriental	2%
Idade (anos)	média ± DP	42,5 ± 14,0
Altura (cm)	média ± DP	166,8 ± 8,8
Peso (kg)	média ± DP	71,4 ± 13,6

### Enfermidades Concomitantes

Quarenta e nove pacientes (28,2%) apresentavam enfermidades concomitantes ao iniciarem o tratamento com rabeprazol, sendo a hipertensão arterial a mais freqüente.

### Avaliação dos Sintomas

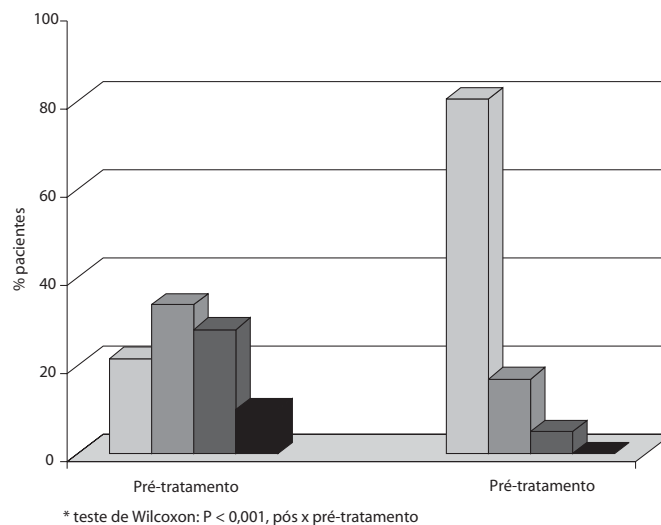
Os sintomas: pirose diurna e noturna, regurgitação ácida, eructação, dor epigástrica diurna e noturna, náuseas e vômitos, foram avaliados de acordo com a seguinte escala de escores:

- 0 – ausente
- 1 – leve (o paciente percebe o sintoma, mas não necessita medicação)
- 2 – moderado (melhora prontamente com medicamentos habituais. Ex. antiácidos).
- 3 – grave (incomoda muito e não melhora com os medicamentos corriqueiros).

Os sintomas foram avaliados no pré e pós-tratamento em todos os pacientes e os dados obtidos comparados estatisticamente.

#### Pirose Diurna

Setenta e oito virgula oito por cento dos pacientes apresentavam pirose diurna no início do tratamento. Ao final do mesmo, 84,4% estavam livres desse sintoma. O resultado foi altamente significativo (Gráfico 1).



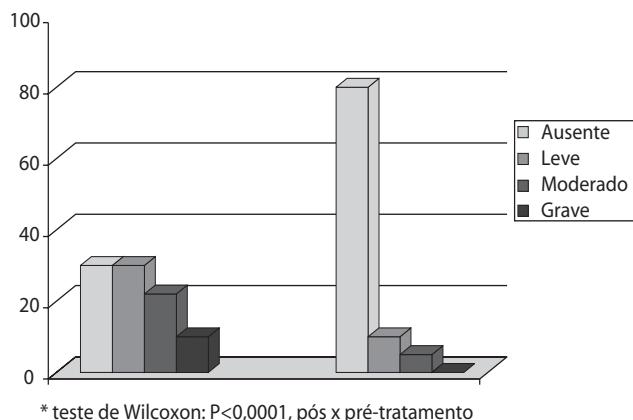
**GRÁFICO 1** – Pirose diurna

#### Pirose Noturna

A pirose noturna estava presente em 67,3 % dos pacientes no período pré-tratamento e em somente 14,6 % ao final (Gráfico 2).

#### Eructação

Eructação estava presente em 62,6% dos pacientes antes do tratamento e ausente em 76,8% no pós-tratamento, com alta significância estatística (Tabela 3).



**GRÁFICO 2** – Pirose noturna

### Regurgitação ácida

Dos pacientes incluídos no estudo, 59,1% apresentavam regurgitação ácida antes do tratamento. Ao final do estudo, 84,8% estavam assintomáticos (Tabela 3).

### Dor epigástrica diurna

A dor epigástrica diurna foi relatada por 84,8% dos pacientes antes do tratamento e apenas 14% continuavam a se queixar ao final. Do ponto de vista estatístico, a melhora foi significativa (Tabela 3).

### Dor epigástrica noturna

Houve, também, melhora significativa da dor epigástrica noturna que estava presente em 71,3% dos pacientes antes do tratamento e em 10,4% ao final (Tabela 3).

### Náuseas

Cerca de metade dos pacientes (46,2%) apresentava náuseas antes de iniciar o tratamento e ao término deste, apenas 3 pacientes (1,8%) se queixavam deste sintoma (Tabela 3).

**TABELA 3** – Avaliação dos sintomas

	Eructação*		Disfagia*		Vômitos*		Náuseas*		Dor epigástrica diurna*		Dor epigástrica noturna*	
	Inicial(%)	Final(%)	Inicial(%)	Final(%)	Inicial(%)	Final(%)	Inicial(%)	Final(%)	Inicial(%)	Final(%)	Inicial(%)	Final(%)
Ausente	37,4	76,8	77,2	95,1	81,3	98,2	53,8	94,5	15,2	86,0	28,7	89,6
Leve	37,4	21,3	12,9	4,3	13,5	1,8	32,2	4,3	34,5	10,4	29,2	8,5
Moderado	21,1	1,2	9,9	0,6	5,3	0,0	12,3	1,2	36,8	3,0	25,1	0,0
Grave	4,1	0,6	0,0	0,0	0,0	0,0	1,8	0,0	13,5	0,6	17,0	1,8
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

\* teste de Wilcoxon: P < 0,001, final inicial

### Vômitos

Trinta e três pacientes (18,7%) queixavam-se de vômitos no início do tratamento e apenas 3 (1,8%), continuavam com esta queixa ao final do estudo (Tabela 3).

### Duração do Tratamento

O tratamento durou 4 semanas em 94,2% dos pacientes. Apenas sete pacientes (4,1%) necessitaram tratamento por 6 semanas, e três (1,8%) por 8 semanas. Lembramos que o tempo de tratamento era estabelecido pelo pesquisador, uma vez que o estudo visava observar o que ocorria na prática diária dos consultórios de gastroenterologistas.

### Início do Alívio dos Sintomas

O alívio dos sintomas ocorreu em 53,7% dos pacientes após o 1º dia de tratamento. Após 7 dias de tratamento, observaram-se que 89,5% dos pacientes estavam assintomáticos.

### Taxa de Cicatrização

A endoscopia de controle foi feita em 143 pacientes após o tratamento, havendo cicatrização em 88,3% dos casos. As taxas de cicatrização por diagnóstico estão na Tabela 4.

**TABELA 4** – Taxa de cicatrização

Diagnóstico endoscópico	Taxa (%)
Esofagite por refluxo	84,4
Esofagite + UD	90,0
Esofagite + UG	100,0
UD	90,6
UG	90,9
UD + UG	100,0

## Eventos Adversos

Vinte e sete pacientes (15,2%) apresentaram eventos adversos, sendo os mais freqüentes: diarreia (5%), cefaléia (3%) e tontura (2%), que poderiam estar ou não relacionados à medicação.

## DISCUSSÃO

Os IBPs constituem hoje, uma das classes de medicamentos mais usados mundialmente para o tratamento das doenças ácido-pépticas. O primeiro IBP foi lançado na Europa em 1988, durante um congresso de Gastroenterologia em Roma, e no ano seguinte nos Estados Unidos. Uma década após, verificou-se a expansão das indicações terapêuticas e pelo menos quatro drogas encontravam-se disponíveis no mercado: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol e rabeprazol. A decisão de prescrever um ou outro IBP deve levar em conta a sua eficácia, segurança e custo.

Em meta análise envolvendo vários estudos clínicos, observaram-se que, para doses equivalentes, os IBPs apresentam eficácia e segurança equivalentes<sup>(9)</sup>. Entretanto, apesar de apresentarem estruturas químicas e mecanismo de ação semelhantes, existem diferenças farmacológicas significativas entre os IBPs. A mais marcante diz respeito ao tempo de ativação da droga no estômago. Em pH 1.2, todos os IBPs são ativados rapidamente (1 a 2 minutos), já em pH 5.1, este tempo é de 1.5 horas para o omeprazol e lansoprazol, e apenas 7 minutos para o rabeprazol<sup>(8)</sup>. Outra diferença significativa ocorre em relação ao tempo de início de inibição da H<sup>+</sup> K-ATPase. Cinco minutos após a ingestão de rabeprazol, observa-se significativa inibição da enzima, enquanto que o omeprazol e lansoprazol requerem 30-45 minutos para atingir o mesmo grau de inibição<sup>(1)</sup>.

Estudo clínico, duplo cego, cruzado, comparado a placebo, onde se avaliou o pH intragástrico de 23 pacientes *H. pylori* negativos, administrando-se rabeprazol, omeprazol e placebo, observou-se que 24 horas após a primeira dose da medicação, o tempo médio em que o pH ficou acima de 4,0 foi: de 44,1% com o rabeprazol, de 24,7% para o omeprazol ( $P < 0,001$ ) e de 7,6% para o placebo ( $P = 0,001$ ). No 8º dia, esses valores persistiam significativamente diferentes sendo: 60,3% para o rabeprazol versus 51,4% com rabeprazol ( $P < 0,001$ ). Adicionalmente, os mesmos investigadores demonstraram que o rabeprazol provocou supressão ácida de 88,0% após a primeira dose, comparada a 42,0% com o omeprazol<sup>(12)</sup>.

Estudos clínicos, comparando-se a eficácia de rabeprazol e omeprazol para o alívio dos sintomas e cicatrização das lesões na UD, UG e na DRGE, utilizando-se doses padrão (20 mg), os índices de cicatrização da UD após 2 e 4 semanas foram semelhantes, com ligeira superioridade para o rabeprazol, no alívio dos sintomas após 4 semanas. Com relação à UG, os índices de cicatrização foram semelhantes tanto após 3, como após 6 semanas<sup>(5)</sup>.

Da mesma forma, estudo multicêntrico europeu, avaliando o alívio dos sintomas e cicatrização das lesões em pacientes com esofagite erosiva demonstrou que tanto o rabeprazol, como o omeprazol foram igualmente eficazes tanto após 4, como após 8 semanas<sup>(6)</sup>.

Recentemente, minucioso estudo de meta análise, avaliando a relação custo-eficácia de diferentes IBPs para o tratamento de manutenção da esofagite erosiva, evidenciou que os índices de prevenção da recorrência de sintomas foram de 86% nos pacientes em uso de rabeprazol, 68% com lansoprazol e 81% com omeprazol, com média de custo por paciente (considerando-se hospitalização, procedimentos diagnósticos, consultas e preço da medicação) de 1.414 dólares americanos para rabeprazol, comparado a 1.671 com lansoprazol e 1.599 com omeprazol<sup>(4)</sup>.

Finalmente, vale lembrar que a pesquisa de *H. Pylori*, embora tenha sido realizada na maioria dos pacientes, não foi objeto deste estudo, porque outro protocolo está em andamento analisando não só o papel desta bactéria, mas também possíveis recidivas ou falhas no tratamento.

## CONCLUSÕES

A análise dos resultados obtidos neste estudo permite as seguintes conclusões:

O rabeprazol é medicamento altamente eficaz para o alívio sintomático de pacientes portadores de doenças ácido-pépticas. Neste estudo o desaparecimento dos sintomas ocorreu com apenas uma dose da medicação em mais da metade dos pacientes.

Da mesma forma, a droga proporciona altos índices de cicatrização da esofagite por refluxo nos seus diferentes graus.

Proporciona altos índices de cicatrização de úlcera péptica quer seja gástrica, ou duodenal.

Além de eficaz, o rabeprazol é medicamento seguro, já que raramente induz a efeitos colaterais e estes, quando ocorrem, são transitórios e sem maiores conseqüências para os pacientes.

Freitas JA, Lima LMP, Ranieri JL, Olivieri Jr C, Fragoso HJ, Chinzon D. Efficacy, safety and tolerability of rabeprazole in treatment of acid-peptic diseases. *Arq Gastroenterol* 2002;39(1):60-5.

**ABSTRACT – Background** – Rabeprazole, a substituted benzimidazole, represents a new generation of proton pump inhibitors that has recently been approved by the FDA and European Union for treatment of acid-related diseases. **Objectives** - To assess the efficacy and tolerability of rabeprazole 20 mg in actual conditions of use in everyday clinical practice on subjects with diagnosis of erosive gastroesophageal reflux disease and/or gastric and/or duodenal ulcer. **Patients/Methods** - A total of 171 outpatients (55% men, 45% women) with a mean age of 42.5 years were enrolled in this trial. The majority of subjects (81.0%) were Caucasians. Patients with endoscopically confirmed erosive/ulcerative gastroesophageal reflux disease (Savary-Miller classification), duodenal ulcer and/or benign gastric ulcer were eligible to receive rabeprazole 20 mg once daily for 4 to 8 weeks, depending on the diagnosis and at investigators' discretion. Patients were requested to record their symptoms in a diary card in a daily basis. **Results** - One hundred and sixty two patients completed the study in accordance with the protocol. Reflux esophagitis was diagnosed in 78 (48.1%) patients, duodenal ulcer in 39 (24.1%) and gastric ulcer in 24 (14.8%). Eleven (6.8%) patients presented reflux esophagitis associated with duodenal ulcer and 7 (4.3%) associated with gastric ulcer. Finally, 3 (1.9%) presented both gastric and duodenal ulcer. Fifty-three percentage of patients were free of symptoms on the first day of treatment and 89.5% after a week. The healing rate was 84.4 % for patients with reflux esophagitis, 90.6% for duodenal ulcer and 90.9% for gastric ulcer. The adverse effects were minimal and transitory. **Conclusions** - Rabeprazole is highly effective and well tolerated in acute healing of reflux esophagitis and peptic ulcers. In addition, it provides fast symptoms relief .

**HEADINGS** – Benzimidazoles. Proton pumps. Peptic ulcer.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Besancon M, Simon A, Sachs G, Shin JM. Sites of reaction of the gastric H, K-ATPase with extracytoplasmatic thiol reagents. *J Biol Chem* 1997;272:22438-46.
2. Chiba N. Proton pump inhibitors in acute healing and maintenance of erosive or worse esophagitis: a systematic overview. *Can J Gastroenterol* 1997;11 Suppl B:66B-73B.
3. Cloud ML, Olovich K. LY307640 versus placebo in healing erosive, ulcerative reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1995;108 Suppl:73.
4. Dean BD, Siddique RM, Yamashita BD, Bhattacharjya AS, Ofman JJ. Cost-effectiveness of proton-pump inhibitors for maintenance therapy of erosive reflux esophagitis. *Am J Health-Syst Pharm* 2001;58:1338-46.
5. Dekkers CP, Beker JA, Thjodleifsson B, Gabryelewicz A, Bell NE, Humphries TJ. Comparison of rabeprazole 20 mg versus omeprazole 20 mg in the treatment of active duodenal ulcer: a European multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:179-86.
6. Dekkers CP, Beker JA, Thjodleifsson B, Gabryelewicz A, Bell NE, Humphries TJ. Double-blind, placebo controlled comparison of rabeprazole 20 mg versus omeprazole 20 mg in the treatment of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. The European Rabeprazole Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:49-57.
7. Humphries TJ, Spera A. Rabeprazole sodium (E3810) once daily is superior to ranitidine 150 mg qid in the healing of erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1996;110 Suppl:4.
8. Kromer W, Krüger U, Huber R, Hartmann M, Steinijans VW. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates. *Pharmacology* 1998;56:57-70.
9. Kromer W, Horbach S, Lüllmann R. Relative efficacies of gastric proton pump inhibitors: their clinical and pharmacological basis. *Pharmacology* 1999;59:57-77.
10. Stach WA, Knifton A, Thirlwell D, Cockayne A, Jenkins D, Hawkey CJ, Atherton JC. Safety and efficacy of rabeprazole in combination with four antibiotic regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with chronic gastritis with or without peptic ulceration. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1909-13.
11. Thjodleifsson B, Dekkers CPM. Rabeprazol sodium 20 mg once daily is similar to omeprazole 20 mg once daily in the treatment of erosive or ulcerative GERD. *Gastroenterology* 1997;112 Suppl:A312.
12. Williams MP, Sercombe J, Hamilton MI, Punder RE. A placebo-controlled trial to assess the effects of a 8 days of dosing with rabeprazole versus omeprazole on 24-h intragastric acidity and plasma gastrin concentrations in young healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1079-89.

Recebido em 3/10/2001.  
Aprovado em 14/1/2002.

## Médicos participantes do estudo:

Alberto Youssef Laham  
Chiemi Nakazato  
Eduardo Kutchell de Marco  
Elaine Fernandez  
Eliana R. Cardoso  
Elmir de Souza C. Filho  
Elpídio Cassaro Júnior  
Fabio G. B. de Carvalho  
Flavio Martins de Souza  
Francisco P. Pagliaro  
Frederico Augusto da S. Almeida

Jorge Kazuo Nakauchi  
José Carlos Vilela  
José Henrique G. Brochado  
Julio Cesar Caporale  
Leonardo Lagatta Benatti  
Luís Kazuo Ogawa  
Manoel Antônio C. de Azevedo  
Mário Hiroyuki Egami  
Nelson Fontana Margarido  
Nora Ney Paes  
Paulo A. Berchielli

Pedro Wolf Oksman  
Rafael Munhoz Plana  
Renee Fioravanti Landi  
Roberto Ananias  
Roberto Louzano  
Rodrigo A. J. D. Abraldez  
Sandra Frugis  
Sandra R. Franceschini  
Sandra Regina Vesco  
Silvio Gabor