

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA - EMESCAM

BIBLIOTECA - EMESCAM

BARBARA FERRAÇO DALMASO
GABRIELA DA SILVA SCOPEL
LARA LACERDA ALVARENGA

**FÁRMACOS INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS:
SEGURANÇA DO USO DURANTE A GESTAÇÃO E LACTAÇÃO**

VITÓRIA
2015

BARBARA FERRAÇO DALMASO
GABRIELA DA SILVA SCOPEL
LARA LACERDA ALVARENGA

BIBLIOTECA - EMESCAM

**FÁRMACOS INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS:
SEGURANÇA DO USO DURANTE A GESTAÇÃO E LACTAÇÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Orientador: Prof. Fabiano Quarto Martins

VITÓRIA
2015

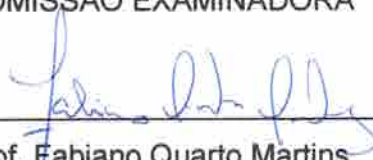
BARBARA FERRAÇO DALMASO
GABRIELA DA SILVA SCOPEL
LARA LACERDA ALVARENGA

**FÁRMACOS INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS:
SEGURANÇA DO USO DURANTE A GESTAÇÃO E LACTAÇÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em 16 de setembro de 20 15

COMISSÃO EXAMINADORA



Prof. Fabiano Quarto Martins

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de
Vitória – EMESCAM

Orientador



Dra. Célia Regina Trindade

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de
Vitória – EMESCAM



Dr. Diego José Brandão

Médico de Família e comunidade

Coordenador da residência de Medicina da Família da
Universidade Vila Velha - UVV

Dedicamos esse trabalho aos nossos pais, ao
nosso orientador e à professora Maria das
Graças Silva Mattede.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus por nos guiar nos momentos difíceis.

Ao nosso orientador, Prof. Fabiano Quarto Martins, pela atenção e ajuda prestada.

À Prof. Maria das Graças Silva Mattede pela orientação, apoio e por acreditar sempre na nossa capacidade.

Aos nossos familiares pela compreensão dos nossos momentos de ausência para nos dedicar a nossa graduação e à conclusão deste trabalho.

"Foi o tempo que dedicastes a tua rosa que fez
tua rosa tão importante".

Antoine Saint-Exupéry - O pequeno príncipe

RESUMO

Os inibidores da bomba de prótons são drogas amplamente utilizadas para reduzir a secreção de ácido gástrico no organismo em condições patológicas. Essa classe de medicamento atua através de uma inibição irreversível da H^+/K^+ Adenosina TriFosfatase, que constitui a etapa terminal na via da secreção ácida. As adaptações fisiológicas da mulher grávida envolvem os sistemas circulatório, respiratório, digestivo, renal, endócrino e metabólico, sendo que o refluxo gastroesofágico ocorre em cerca de 40 a 85% das gestações. Muitas pacientes apresentam sintomas leves, respondendo bem a alterações no estilo de vida e dietéticas. Antiácidos, procinéticos ou sucralfato são considerados terapia medicamentosa de primeira linha, seguida do uso de antagonistas do receptor de histamina-2. Os inibidores da bomba de prótons são reservados para grávidas com sintomas intratáveis ou com complicações, como um tratamento eficaz disponível para o refluxo gastroesofágico. Essa revisão literária foi realizada para analisar os dados relacionados com a segurança do uso dos inibidores da bomba de prótons na gravidez humana e na lactação. Apesar da terapia com essas drogas predispor o feto a riscos mínimos, é recomendado avaliar os riscos e benefícios do uso e se é sintomaticamente necessário.

Palavras-chave: Inibidores da bomba de prótons. Gestação. Lactação.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Algoritmo do tratamento da DRGE na gravidez	25
Figura 2 - Estrutura química dos inibidores da bomba de prótons	26

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Incidência cumulativa de asma em crianças de acordo com exposição pré-natal a IBP.....	35
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS

ACH	Acetilcolina
AMPc	Adenosina monofosfato cíclico
ARH2	Antagonistas de receptores de histamina-2
Ca ²⁺	Cálcio
Cl ⁻	Cloreto
CYP	Citocromo P450
H ⁺	Íons hidrogênio
HCl	Ácido clorídrico
H ⁺ /K ⁺ ATPase	H ⁺ /K ⁺ Adenosina TriFosfatase ou bomba de prótons
K ⁺	Íons potássio
SST	Somatostatina

LISTA DE SIGLAS

AINES	Anti-inflamatórios não esteroidais
DA	Doença de Alzheimer
DRGE	Doença do refluxo gastroesofágico
ELC	Células eletrocromafins
FA beta	Fibrilas A beta
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IBP	Inibidores da bomba de prótons
IC	Intervalo de confiança
RR	Risco relativo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 OBJETIVOS	12
1.1.1 Objetivo Geral.....	12
1.1.2 Objetivos Específicos	12
1.2 JUSTIFICATIVA	12
2 METODOLOGIA	13
3 FÁRMACOS INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS: SEGURANÇA DO USO DURANTE A GESTAÇÃO E LACTAÇÃO	14
3.1 MECANISMO DE PRODUÇÃO DA SECREÇÃO ÁCIDA PELAS CÉLULAS PARIETAIS	16
3.2 OUTROS MECANISMOS DE REGULAÇÃO DA SECREÇÃO ÁCIDA.....	18
3.3 GESTAÇÃO E ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS.....	19
3.4 REFLUXO GASTROESOFÁGICO NA GRAVIDEZ.....	20
3.4.1 Fisiopatogenia.....	22
3.4.2 Apresentação clínica.....	22
3.4.3 Exames diagnósticos.....	23
3.4.4 Tratamento.....	23
3.4.5 Prognóstico	25
3.5 INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS.....	26
3.5.1 Mecanismo.....	27
3.5.2 Indicações.....	29
3.5.3 Efeitos adversos.....	30
3.5.4 Segurança farmacológica.....	32
3.5.5 Implicações fetais.....	32
3.5.6 Uso na lactação.....	36
4 CONCLUSÃO	39
REFERÊNCIAS	41

1 INTRODUÇÃO

Os inibidores da bomba de prótons (IBP) formam uma classe de medicamento comumente prescrita no mundo, pois combinam um alto nível de eficácia com baixa toxicidade.¹ São utilizados nas principais condições patológicas onde é necessário reduzir a secreção de ácido gástrico. Atuam através de uma inibição irreversível da H⁺/K⁺ Adenosina TriFosfatase (H⁺/K⁺ ATPase), que constitui a etapa terminal na via da secreção ácida.²

Os medicamentos desta classe incluem o omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol e esomeprazol, que suprimem a secreção ácida com mais eficácia que os antagonistas de receptores de histamina-2 (ARH2). São amplamente utilizados para o tratamento de úlcera péptica, esofagite de refluxo, hipergastrinemia, lesões gastrointestinais causadas por anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e dispepsias, também como componente na terapia para infecção por *Helicobacter pylori*, Síndrome de Zollinger-Ellison, entre outros.²

Adaptações fisiológicas da mulher grávida envolvem os sistemas circulatório, respiratório, digestivo, renal, endócrino e metabólico. Seu conhecimento preciso permite verificar a qualidade das mesmas e evitar o tratamento desnecessário de alterações fisiológicas, consideradas como alterações patológicas em referência a padrões pré-gestacionais. No que concerne a sintomas do trato gastrointestinal, a incidência de refluxo gastroesofágico é alta na gravidez. Fatores hormonais e mecânicos durante a gestação alteram a estrutura e a função das barreiras fisiológicas normais para o refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago.²

A maior parte do benefício do paciente é a partir de mudanças de estilo de vida, mas, por vezes, o alívio completo dos sintomas requer tratamento farmacológico. Recomenda-se colaboração entre obstetras e gastroenterologistas, com foco principal na segurança da mãe, feto ou recém-nascido, iniciando o tratamento com mudanças no estilo de vida e dietéticas. Se os sintomas persistirem, podem ser usados antiácidos, procinéticos ou sucralfato, tendo como segunda linha o uso de ARH2 e, posteriormente, o IBP.³

A ausência de teratogenicidade do IBP em estudos com animais é tranquilizadora. Porém, os dados relacionados com a segurança do seu uso na gravidez humana e na lactação são limitados. Portanto, é fundamental a orientação do médico assistente sobre os riscos e benefícios e a avaliação da real necessidade da medicação.⁴

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

O objetivo deste estudo é analisar a segurança fetal do IBP durante a gravidez e lactação, por meio de revisão da literatura descritiva.

1.1.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos deste estudo consistem em:

- Analisar o mecanismo de ação e a eficácia clínica dos medicamentos da classe dos IBP em grávidas.
- Investigar os efeitos adversos desta classe de medicamento.
- Avaliar a necessidade e a segurança do uso durante a gestação.
- Investigar as possíveis manifestações fetais e implicações na lactação.

1.2 JUSTIFICATIVA

O tema abordado possui relevância para a prática clínica visto a insegurança ainda existente na prescrição de medicamentos no período gestacional e o uso em larga escala de IBP pela população. Esta revisão trará dados acerca da segurança fetal e direcionará quanto às indicações de uso desta classe de medicamento.

2 METODOLOGIA

Esta pesquisa, de caráter bibliográfico descritivo, foi desenvolvida através de uma revisão de literatura sobre o tema em informações bibliográficas de livros de farmacologia, medicina e em bases de dados virtuais como:

- PubMed, National Center for Biotechnology Information, U.S National Library of Medicine;
- Scielo (Scientific Eletronic Library Online);
- BIREME, o Centro Latino Americano e do Caribe de Informações em Ciências da Saúde;
- LILACS, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Foram utilizados os termos: inibidores da bomba de prótons, gestação, feto, efeitos adversos, mudanças fisiológicas da gravidez.

Os artigos foram selecionados na língua portuguesa e inglesa, sendo o período de estudo, limitado de 1999 até os dias atuais.

3 FÁRMACOS INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS: SEGURANÇA DO USO DURANTE A GESTAÇÃO E LACTAÇÃO

A grande preocupação da gestante é a saúde do concepto. A etiologia das malformações, segundo o manual de orientação de uso de drogas na gravidez inclui além dos fatores genéticos (20%), cromossômicos (15%) e causas multifatoriais (65%), também os fatores ambientais (10%, dos quais 2 a 3% correspondem à irradiação e infecções; 1 a 2% à doença materna; 4 a 5% à fármacos e outros agentes químicos), considerados importantes na gênese das dismorfoses.⁵

Ainda que a incidência de teratogênese determinada por medicamentos não seja a mais prevalente, consiste em fator de fácil prevenção, pois depende do conhecimento científico e do uso terapêutico racional.⁵

No organismo materno as modificações gravídicas gerais influem sobremaneira nos processos de absorção, distribuição e, principalmente, no metabolismo e excreção das drogas. A placenta, por sua vez, com os mecanismos de transferência bem definidos e sistemas enzimáticos ativos, também interfere no comportamento das drogas que vão para o concepto e de seus metabólitos que retornam ao organismo materno.^{5,6}

O período embriogênico, compreendido entre a 2^a e 12^a semanas, é extremamente sensível a variações genofenotípicas, devido à velocidade com que ocorre a multiplicação celular. Tal fato dá margem para que os fármacos promovam malformações. A partir de então, há amadurecimento progressivo dos órgãos fetais facilitando, à medida que se aproxima o termo da gestação, as várias etapas de metabolização e excreção.^{5,6}

Além desses fatos, devem ser considerados os estados de saúde maternos, os genótipos materno e fetal, como também as vias de introdução e as doses que podem alterar o efeito dos medicamentos.⁵

Devido à dificuldade de se estabelecer a ação e repercussão das drogas no organismo materno, a *Food and Drug Administration* (FDA) distribuiu os medicamentos nas seguintes categorias.⁵

Tabela 1: Classificação dos medicamentos e risco na gravidez - FDA

Categoria A	Estudos controlados em mulheres não demonstraram risco para o feto no primeiro ou demais trimestres. A possibilidade de danos é remota.
Categoria B	Estudos de reprodução animal não demonstraram risco fetal, mas não há estudos controlados no ser humano; ou estudos em reprodução animal demonstraram efeitos adversos que não foram confirmados em estudos controlados no ser humano nos vários trimestres.
Categoria C	Relatos em animais revelaram efeitos adversos no feto. Não há estudos controlados em mulheres ou em animais. As drogas podem ser ministradas somente se o benefício justificar o potencial teratogênico.
Categoria D	Há evidência positiva de risco fetal humano, porém, os benefícios do uso em gestantes podem ser aceitáveis.
Categoria X	Estudos em animais ou seres humanos revelaram efeitos deletérios sobre o conceito que ultrapassam os benefícios. O fármaco está contraindicado durante a gestação e em mulheres que pretendam engravidar.

Outra classificação, enunciada por Yankowitz e Niebyl (2001), reviu as cinco categorias citadas, que foram propostas de forma mais prática:⁵

Tabela 2: Revisão da Classificação de risco da FDA - Yankowitz e Niebyl (2001)

Categoria A	Estudos controlados não mostraram risco.	0,7%
Categoria B	Não há evidência de risco no ser humano.	19%
Categoria C	O risco não pode ser afastado; aqui estão incluídos fármacos recentemente lançados no mercado e/ou ainda não estudados.	66%
Categoria D	Há evidência positiva de risco.	7,0%
Categoria X	Contraindicados na gravidez.	7,0%

Baseado nestas classificações, os IBP estão compreendidos entre B e C, tendo como exemplo os comerciais: pantoprazol e rabeprazol (risco B) e lansoprazol e omeprazol (risco C).⁵

Para avaliar a segurança de IBP durante a gravidez, foi realizado um estudo dinamarquês com cinquenta e uma mulheres grávidas expostas a IBP em torno do momento da concepção ou durante a gravidez, e foram comparados com 13.327 controles sem exposição a qualquer medicamento. Os resultados encontraram três bebês com malformações (que incluíam defeito do septo ventricular, estenose de piloro e combinação de ducto arterioso patente, defeito do septo atrial, hidronefrose e agenesia de íris) entre 38 mulheres expostas a IBP a partir de 30 dias antes da concepção até o final do primeiro trimestre. Neste estudo follow-up de base populacional, riscos relativos (RR) de malformações, baixo peso ao nascer e partos prematuros foram, respectivamente 1,6 (95% IC: 0,5-5,1), 1,8 (95% IC: 0,2-13,0) e 2,3 (95% IC: 0,9-6,0). Apesar de resultados não conclusivos, justifica-se a continuidade da vigilância a fim de estabelecer ou descartar uma potencial associação entre o uso de IBP e o aumento do risco de malformações ou parto prematuro.⁷

3.1 MECANISMOS DE PRODUÇÃO DA SECREÇÃO ÁCIDA PELAS CÉLULAS PARIETAIS

A secreção das células parietais é uma solução isotônica de ácido clorídrico (HCl) (150 mmol/L) com pH abaixo de 1 (cerca de 0,8). Os íons cloreto (Cl^-) são transportados ativamente do plasma para a célula parietal. Esta secreção de Cl^- é acompanhada por íons potássio (K^+), que são, então, trocados por íons hidrogênio (H^+) pela H^+/K^+ Adenosina TriFosfatase ou bomba de prótons (K^+/H^+ ATPase). Então, obtém-se a combinação de H^+ e Cl^- , seguido de sua liberação pelas glândulas secretoras gástricas.⁸

Corresponde a um processo contínuo e complexo, em que múltiplos fatores centrais e periféricos contribuem para a secreção de H^+ pelas células parietais. Fatores neuronais (acetilcolina - ACh), parácrinos (histamina) e endócrinos (gastrina) regulam a secreção de ácido. Seus receptores específicos localizam-se na membrana basolateral das células parietais no corpo e no fundo gástrico.⁹

O controle neuronal é regulado por dois plexos intramurais do trato: o plexo mioentérico (de Auerbach), entre as camadas musculares longitudinais mais

externas e a circular média, e o plexo submucoso (de Meissner) no lado luminal da camada muscular circular. São interconectados e suas células ganglionares recebem fibras parassimpáticas pré-ganglionares do vago, que são principalmente colinérgicas e excitatórias, embora algumas sejam inibitórias. Os neurônios no interior dos plexos constituem o sistema nervoso entérico e secretam além de ACH e noradrenalina, também 5-hidroxitriptamina, purinas, óxido nítrico e vários peptídeos farmacologicamente ativos. O plexo entérico também contém neurônios sensitivos, os quais respondem a estímulos mecânicos e químicos.⁹

O controle hormonal inclui secreções endócrinas e parácrinas, sendo as endócrinas de natureza péptica e sintetizadas por células endócrinas na mucosa. A exemplo, gastrina e colecistocinina. As secreções parácrinas incluem muitos peptídeos reguladores liberados de células especiais encontradas em toda a parede do trato. Estes hormônios atuam sobre células próximas e, no estômago, o mais importante destes é a histamina. Alguns destes fatores parácrinos também funcionam como neurotransmissores.⁸

As secreções mais importantes do estômago são o HCl, o pepsinogênio, o fator intrínseco e o muco. O fator intrínseco é o que fixa a vitamina B12 e permite sua absorção no íleo, sendo a única secreção gástrica essencial à vida. O pepsinogênio converte-se em pepsina na luz gástrica e participa da digestão das proteínas. O HCl é importante para ativação do pepsinogênio e evita a infecção do estômago por micro-organismos, enquanto a única função do muco é proteger a mucosa gástrica do efeito lesivo do HCl. Além das células secretoras de muco, presentes na superfície luminal do estômago, a mucosa gástrica tem dois importantes tipos de glândulas: as oxínticas ou gástricas e as glândulas pilóricas. Enquanto as glândulas oxínticas secretam HCl, pepsinogênio, fator intrínseco e muco, as glândulas pilóricas secretam principalmente muco e gastrina, que é um hormônio regulador da secreção gástrica.¹⁰

A ACH é o neurotransmissor liberado pelos neurônios associados a um estímulo na secreção gástrica. Além de favorecer diretamente a secreção de ácido pelas células parietais, a ACH liberada pela estimulação nervosa também favorece a secreção de gastrina pelas células G das glândulas pilóricas. A gastrina atinge as células

parietais através da circulação sistêmica e as estimula a aumentar em até oito vezes a secreção de HCl, que, por sua vez, não só estimula a secreção de mais ácido como também estimula a secreção de pepsinogênio pelas células pépticas. A gastrina ainda exerce um discreto efeito direto sobre as células pépticas, mas o efeito secundário é muito mais importante.¹⁰

A gastrina, que é produzida pelas células G do antro, e sua liberação é estimulada por múltiplas vias, incluindo ativação do sistema nervoso central, distensão local e componente químicos do conteúdo gástrico. Ela estimula a secreção ácida indiretamente ao induzir a liberação de histamina pelas células enterocromafins (ECL) que constituem a fonte de secreção gástrica de histamina; um efeito direto sobre as células parietais também desempenha um papel menos importante. Já a somatostatina (SST), que é produzida pelas células D do antro, inibe a secreção de ácido gástrico. A acidificação do pH luminal gástrico para abaixo de 3 estimula a liberação de SST que por sua vez, suprime a liberação de gastrina em uma alça de retroalimentação negativa. As células produtoras de SST estão diminuídas em pacientes com infecção pela bactéria *Helicobacter pylori*, e a consequente redução do efeito inibitório da SST pode contribuir para a produção excessiva de gastrina.⁹

A histamina é o último mediador importante que estimula a secreção ácida das células parietais. Uma pequena quantidade de histamina é formada continuamente na mucosa gástrica em resposta à presença de HCl ou por outras razões ainda pouco esclarecidas. Embora essa quantidade tenha pouco ou nenhum efeito sobre a secreção ácida, quando as células parietais se encontram estimuladas simultaneamente pela ACH e pela gastrina, a secreção ácida é aumentada substancialmente por esta mesma quantidade de histamina. A observação de que nem a gastrina é capaz de causar secreção ácida na vigência de um bloqueio efetivo dos ARH2, levou à definição da histamina como um cofator indispensável à produção plena de HCl.¹⁰

3.2 OUTROS MECANISMOS DE REGULAÇÃO DA SECREÇÃO ÁCIDA

Existem duas teorias a respeito do mecanismo de ação dos três secretagogos (gastrina, ACH e histamina) sobre a célula parietal, que ainda não é totalmente

estabelecido. São elas: a hipótese "da célula única" ou da "permissão", e a hipótese das "duas células" ou da "transmissão". De acordo com o primeiro conceito, a própria célula parietal tem receptores H2 para histamina e receptores muscarínicos M2 para ACH, bem como receptores para a própria gastrina. A secreção de ácido decorreria da estimulação sinérgica dos receptores H2 (que aumentam a adenosina monofosfato cíclico - AMPc) e dos receptores M2 e de gastrina (que aumentam o cálcio - Ca^{2+} - citosólico). De acordo com a hipótese alternativa das duas células, que têm mais poder de explicação, gastrina e ACH atuam sobre as células parietais, mas também sobre um segundo tipo de célula que, então, libera histamina, a qual estimula ainda mais as células parietais.⁶

O consenso é que ambos os modelos podem operar lado a lado; que a histamina liberada por estimulação muscarínica ou pela gastrina pode integrar as respostas locais secretoras e circulatórias a estes hormônios; e que as interações entre histamina, ACH e gastrina regulam a secreção de H^+ pela célula parietal.⁶

3.3 GESTAÇÃO E ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS

O organismo da mulher sofre mudanças anatômicas e funcionais durante a gestação para reorganizar a função dos diversos órgãos e sistemas, redefinindo um novo equilíbrio para a presença do feto em desenvolvimento. A presença de células trofoblásticas no início da gestação altera, principalmente por meio da produção de hormônios, a homeostase local e sistêmica com modificação do funcionamento de praticamente todos sistemas maternos.⁶

Em relação ao trato gastrointestinal, alterações diversas são observadas e relacionam-se a presença de pirose já precocemente na gestação. No passado, atribuía-se a comum presença desse sintoma ao aumento da pressão intra-abdominal pelo útero em expansão.¹¹ Estudos, porém, não confirmaram tal hipótese. O fato de a pirose ser frequentemente relatada já em estágios iniciais da gravidez também não aponta para uma grande participação desse mecanismo na fisiopatologia do refluxo gastroesofágico na gestante.¹²

No primeiro trimestre de gestação, o esfíncter esofágico inferior (EEI) é menos responsivo a estímulos fisiológicos que usualmente aumentam seu tônus.¹³ Posteriormente, a pressão no EEI reduz gradualmente em, aproximadamente, 33 a 50% do valor basal, atingindo valor mínimo na 36ª semana de gestação.^{12,13} O tônus do EEI retorna ao valor normal rapidamente após o parto, em cerca de 1 a 4 semanas.^{12,14}

O nível aumentado de progesterona na gravidez leva ao relaxamento da musculatura lisa do EEI.¹⁰ A redução na tonicidade desse esfíncter também foi observada em estudos experimentais com o aumento isolado dos níveis séricos de estrogênio ou progesterona, mas, quando em associação, o efeito foi potencializado.^{11,14}

Da mesma forma que ocorre com a musculatura do esfíncter esofágico, espera-se que a contratilidade da musculatura lisa do estômago e dos intestinos também esteja reduzida, gerando empachamento e constipação.⁶ Diversos estudos, por outro lado, não chegaram a tal conclusão utilizando indicadores indiretos do esvaziamento gástrico – não foi observado atraso nas medidas durante os 3 trimestres da gestação.^{12,14} Estudo demonstrou significativo atraso apenas durante o trabalho de parto e nas primeiras 2 horas pós-parto, sendo atribuído o retardo no esvaziamento gástrico ao uso de analgésicos opioides.¹²

Outro possível fator contribuinte para comum queixa de pirose na gravidez é a ineficaz motilidade esofágica distal, com velocidade e amplitude da peristalse alterados. Consequentemente, há menor clearance da substância gástrica refluída ao esôfago.¹⁴ A alteração na motilidade pode ser explicada não só por fatores hormonais, mas também pelas próprias substâncias refluídas (ácidos gástricos, bile e enzimas digestivas como pepsina), que reduzem a integridade da mucosa e provocam a dismotilidade.¹²

3.4 REFLUXO GASTROESOFÁGICO NA GRAVIDEZ

Os sintomas gastrointestinais são uma das queixas mais frequentes durante a gravidez. Algumas mulheres possuem desordens do trato gastrointestinal que são

próprias do período gestacional e, outras, apresentam doenças gastrointestinais crônicas que exigem consideração especial durante esse período.¹²

Usualmente, a pirose durante a gravidez se resolve espontaneamente logo após o seu surgimento. Contudo, há casos em que esse sintoma pode representar uma exacerbação da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) preexistente. A maioria das pacientes começa a notar os sintomas tardiamente no primeiro ou segundo trimestre da gravidez, com uma pirose que se torna mais frequente e grave nos últimos meses da gestação. Em estudo coorte com 510 mulheres grávidas, a prevalência dos sintomas da DRGE foi de 26.1% no primeiro trimestre e de 36.1% e 51.2% nos segundo e terceiro trimestres, respectivamente, sendo de 9.3% no grupo controle.¹⁵ Embora os sintomas possam ser intensos, a esofagite é infrequente e ocorre mais em pacientes com doenças preexistentes.¹³

A gravidez altera a anatomia visceral e afeta a motilidade normal do esôfago, do estômago e dos intestinos. A DRGE está presente em cerca de 40 a 85% mulheres durante a gravidez. A doença ocorre quando a passagem do conteúdo gástrico no esôfago causa sintomas ou causa dano à mucosa. Além do ácido gástrico, ácidos da bile e enzimas digestivas, como a pepsina, também prejudicam a integridade da mucosa ou provocam dismotilidade esofágica.¹²

A variação na incidência de DRGE relatada na gravidez é provavelmente devido à falta de consenso em relação à definição da doença. Revisar a epidemiologia global da DRGE na gravidez é atualmente uma problemática tanto que não há nenhuma definição internacional aplicada, embora a necessidade seja reconhecida. Alguns estudos observaram a associação entre pirose e etnicidade em mulheres grávidas. Um estudo notou uma maior incidência de pirose em caucasianas quando comparadas com nigerianas (70% e 9%, respectivamente). Outro estudo avaliou 607 mulheres durante vários estágios da gravidez por meio de questionários e encontrou um risco maior de pirose em maior idade gestacional, presença desse sintoma no pré-parto e paridade, mas não encontrou relações com a raça. Os primeiros sintomas de pirose relatados ocorreram no primeiro trimestre em 50% dos casos, no segundo trimestre em 20 a 40% e no último trimestre de gravidez em 10%.¹²

3.4.1 Fisiopatogenia

A fisiopatogenia da DRGE na gravidez é provavelmente multifatorial, envolvendo fatores hormonais e mecânicos. O fator predominante é a diminuição na pressão do EEI devido a um aumento progressivo na circulação de estrogênio e progesterona.^{11,16} No primeiro trimestre da gravidez, a pressão basal do EEI pode não se alterar, mas responde menos ao estímulo fisiológico (pentagastrina, cloreto de edrofônio, metacolina ou proteína animal) que usualmente aumenta a pressão do esfíncter. No final do segundo trimestre, essa pressão cresce gradualmente cerca de 33 a 50% do valor basal atingindo um limite em 36 semanas de gestação e retorna aos valores pré-gestacionais em 1 a 4 semanas pós-parto. Estudos humanos e animais mostraram que o aumento dos níveis de circulação de progesterona durante a gravidez controla o relaxamento do EEI, mas o estrogênio é um precursor necessário.¹¹

O fator secundário, que é mais controverso, é o aumento da pressão abdominal devido ao crescimento do útero grávidico. Todos os estudos concordam que a pressão intra-abdominal aumenta com a gravidez. Alguns sugerem a ocorrência de um esvaziamento anormal ou um pequeno atraso no trânsito intestinal, contribuindo para a pirose na gravidez, apesar de não ter sido observada tal alteração em algumas pesquisas. Além disso, a presença de hérnia hiatal em pacientes tanto gestantes quanto não grávidas é um fator facilitador para o desenvolvimento do refluxo, embora não seja determinante para a ocorrência da DRGE.¹²

3.4.2 Apresentação clínica

Os sintomas da DRGE durante a gravidez não se diferem da apresentação clássica da população geral adulta não-grávida. Pirose e regurgitação são os sintomas predominantes (típicos). Os sintomas atípicos incluem náuseas, vômitos, disfagia, odinofagia, dor epigástrica, dor torácica não cardíaca, sialorreia e anorexia. Também podem ocorrer manifestações extra-esofágicas, como asma, tosse crônica, pneumonias de repetição, pigarros, sinusopatia crônica, halitose, aftas, *globus faringeo*, erosões dentárias.¹³

A maioria dos pacientes refere exacerbação dos sintomas quando ingerem alimentos gordurosos e picantes, comem logo antes de dormir, e ingerem certos alimentos como chocolate, menta, café e medicamentos que diminuem a pressão do EEI (como anticolinérgicos, antagonistas do canal de cálcio, teofilina, agentes antipsicóticos e antidepressivos).¹²

3.4.3 Exames diagnósticos

Como em todo paciente não-gestante, o diagnóstico inicial da DRGE na gravidez é feito baseado nos sintomas. Uma anamnese detalhada deve ser obtida, focada na queixa atual e na história anterior de sintomas dispépticos ou típicos de refluxo, valorizando os sintomas típicos (pirose e regurgitação) e avaliando a sua intensidade, duração, frequência e fatores desencadeantes. Algumas vezes podem estar ausentes ou acrescidos de sintomas atípicos. Além disso, deve-se realizar um exame físico bem feito para excluir doenças cardíacas ou pulmonares que podem simular alguns sintomas da DRGE ou mesmo com ela coexistir. Pacientes que apresentam sintomas típicos no mínimo 2 vezes por semana por 4 a 8 semanas são considerados portadores de DRGE.¹²

Estudos com raio X ou bário devem ser evitados devido ao risco de exposição do feto a radiação. Investigações invasivas como manometria e pHmetria raramente são necessárias, embora esses exames possam ser seguramente realizados durante a gravidez. Para sintomas intratáveis ou complicações como hemorragias, a endoscopia gastrointestinal alta é o método de escolha. Esse procedimento pode ser utilizado com segurança sem danos a mãe ou ao feto pela monitoração cuidadosa da pressão sanguínea e oxigenação e uso adequado de sedativos e monitoramento fetal.¹²

3.4.4 Tratamento

O tratamento ideal para a DRGE na gravidez requer uma atenção especial e experiência, uma vez que os efeitos dos medicamentos no feto devem ser analisados com cuidado. Segundo estudo realizado sugere-se que pacientes grávidas com DRGE realizem um acompanhamento conjunto com o

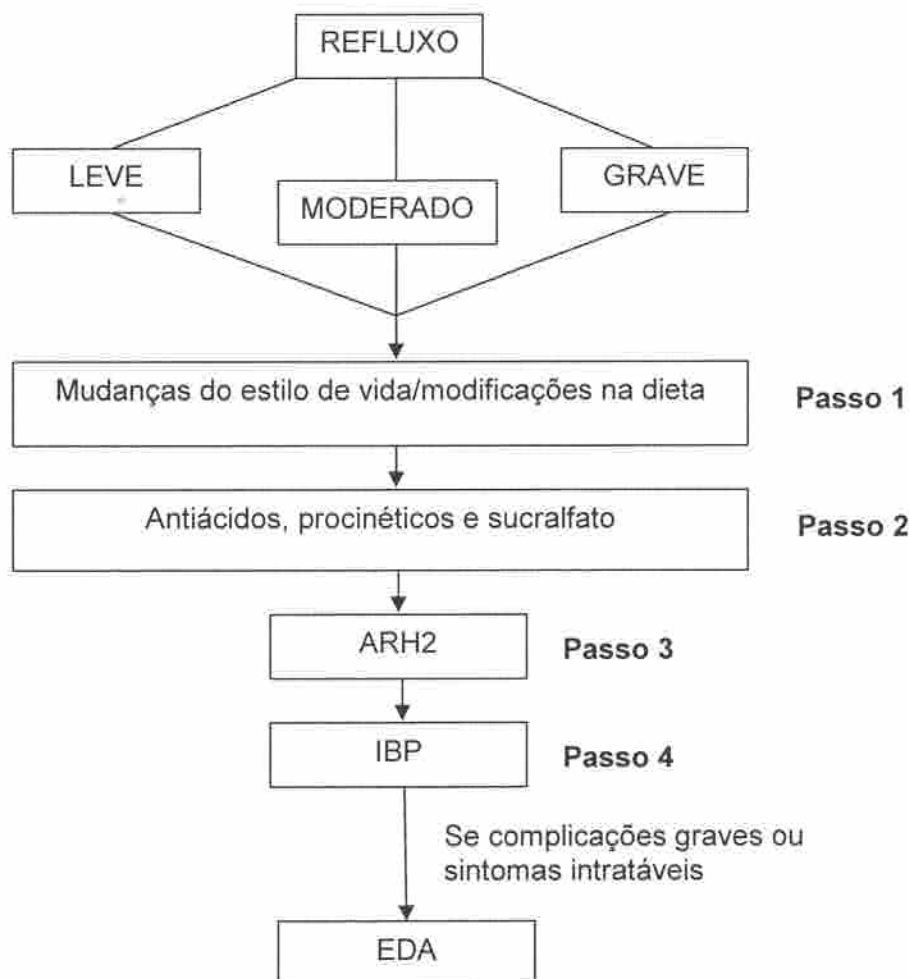
gastroenterologista e com o obstetra, pois, dessa maneira, podem aumentar significativamente a sua qualidade de vida durante a gravidez.¹²

A conduta inicial realizada na mulher grávida com DRGE usualmente consiste em medidas conservadoras, como modificações no estilo de vida e mudanças na dieta. Em grávidas com apenas sintomas leves, uma conduta conservadora pode ser suficiente.^{13,16,17} Recomenda-se evitar se alimentar muito tarde à noite ou se deitar logo após as refeições, elevar a cabeceira da cama cerca de 10 a 15 cm e se deitar do lado esquerdo (o refluxo é menos frequente quando se deita ou dorme do lado esquerdo comparado ao lado direito ou posição supina). Deixar de consumir álcool e tabaco e evitar medicamentos que diminuem a pressão do EEI também são medidas fortemente encorajadas. Evitar dieta gordurosa, ingestão de líquidos durante as refeições e alimentos como chocolate, café, menta, hortelã, tomate, bebidas gasosas e sucos cítricos também ajudam a aliviar os sintomas do refluxo.^{12, 13,17}

Quando os sintomas são refratários a essas mudanças do estilo de vida, a tentativa de terapia farmacológica é apropriada. Os vários riscos e benefícios das medicações devem ser discutidos cuidadosamente com o paciente, em particular o potencial de teratogenicidade. Agentes farmacológicos usados para o tratamento da DRGE na gravidez não tem sido rigorosamente testados em estudos controlados randomizados nessa população de pacientes devido a questões éticas e médico-legais. A maioria das recomendações é baseada em relatos de casos, estudos coorte retrospectivo e opinião de especialistas. Os medicamentos usados mais comuns para o tratamento da DRGE na gravidez são antiácidos, ARH2 e IBP. Sucralfato e agentes procinéticos também podem ser utilizados, mas raramente são necessários.^{12,13,17}

Como nos pacientes não gestantes, uma terapia mais conservadora é preferível e os IBP são reservados para mulheres com complicações da DRGE bem definidas que não respondem a mudanças no estilo de vida, antiácidos ou ARH2.^{13,17}

Figura 1: Algoritmo do tratamento da DRGE na gravidez.



Fonte: Richter JF. 2015.¹³ (adaptado por Barbara Dalmaso, Gabriela Scopel e Lara Lacerda).

3.4.5 Prognóstico

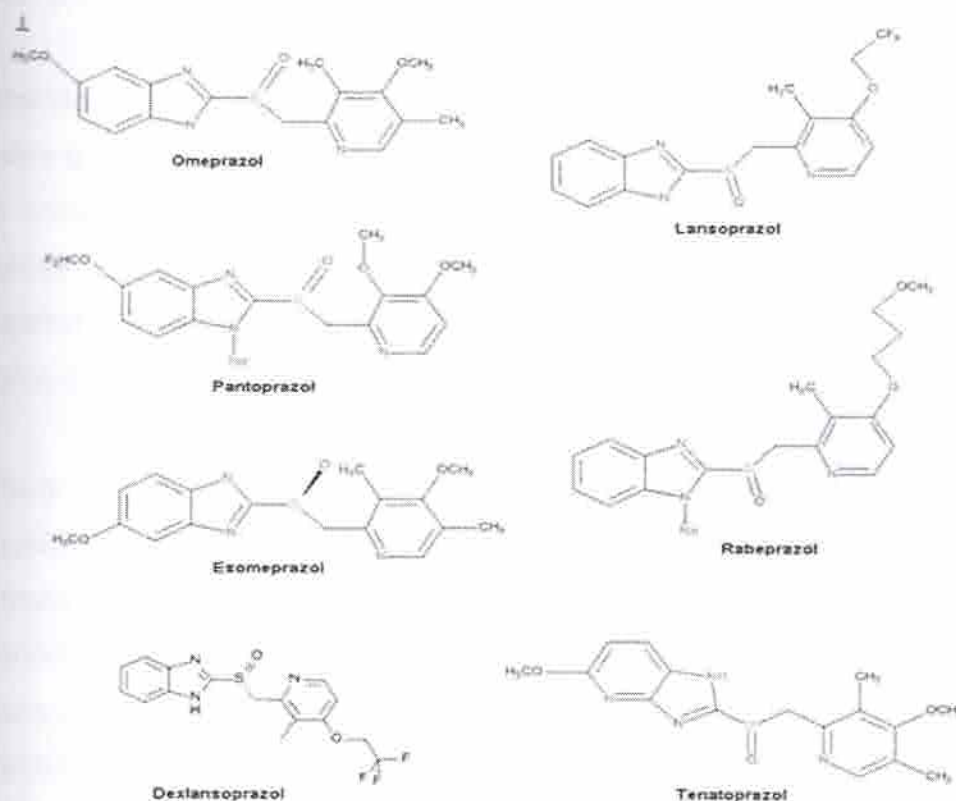
O prognóstico da DRGE na gravidez é bom, porém tende a ocorrer novamente em gravidezes subsequentes. Terapia intensiva é recomendada no período pós-parto para curar alguma esofagite residual e terapia medicamentosa a longo prazo raramente é necessário.¹²

3.5 INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS

O reconhecimento de que a enzima H^+/K^+ ATPase constitui a etapa final da secreção ácida levou ao desenvolvimento de uma classe de fármacos, a dos IBP, usados no tratamento de distúrbios gastrintestinais.¹⁸

Atualmente, existem sete representantes desta classe, dos quais seis são comercializados: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol (isômero S do omeprazol), dexlansoprazol (enantiômero do lansoprazol, ainda não comercializado no Brasil) e o tenatoprazol.¹⁹

Figura 2: Estrutura química dos inibidores da bomba de prótons.



Fonte: Mullin JM, Gabello M, Murray LJ, Farrell CP, Bellows J, Wolov KR et al. 2009.¹⁹

Muitos fármacos diferentes, como os ARH2, também inibem a secreção ácida. Mas os IBP têm sido considerados mais eficazes, pois bloqueiam a etapa final da secreção ácida.¹⁸

Os IBP são utilizados principalmente para promover a cicatrização de úlceras gástricas e duodenais e para tratar a DRGE, incluindo esofagite erosiva, que é complicada ou refratária ao tratamento com ARH2. Os IBP também constituem a base para o tratamento dos distúrbios hipersecretores patológicos, incluindo a síndrome de Zollinger-Ellison.⁹

Nas doses típicas, esses fármacos diminuem a produção diária de ácido (basal e estimulado) em 80 a 95%. Esses fármacos apresentam diferentes substituições nos grupos peridina e/ou benzimidazol, porém são notavelmente semelhantes nas suas propriedades farmacológicas. Apesar de declarações em contrário, todos os inibidores da bomba de prótons possuem eficácia equivalente em doses comparáveis.⁹

Devido a necessidade de um pH ácido nos canalículos ácidos das células parietais para a ativação dos fármacos, e visto que o alimento estimula a produção de ácido, a conduta ideal consiste na administração desses fármacos cerca de 30 minutos antes das refeições. A administração concomitante de alimento pode reduzir ligeiramente a taxa de absorção dos IBP, porém não se acredita que esse efeito seja clinicamente significativo.⁹

Para impedir a degradação dos IBP pelo ácido do lúmen gástrico, as formas posológicas orais são preparadas em diferentes formulações: (1) fármacos de revestimento entérico contidos em cápsulas de gelatina (omeprazol, esomeprazol e lansoprazol); (2) grânulos de revestimento entérico fornecidos na forma de pó para suspensão (lansoprazol); (3) comprimidos de revestimento entérico (pantoprazol, rabeprazol e omeprazol); e (4) fármaco em pó combinado com bicarbonato de sódio (que neutraliza simplesmente o ácido do estômago) (omeprazol). Ambas as estratégias melhoram consideravelmente a biodisponibilidade oral desses fármacos ácido-lábeis.⁹

3.5.1 Mecanismo

Por possuírem liberação prolongada, a ação dos IBP se dá pela liberação dos grânulos no duodeno, onde são rapidamente absorvidas e ganham a circulação

sanguínea. Do sangue, atingem as células parietais e difundem-se para os canalículos secretores, onde são retiradas após ionizarem-se. Uma vez ionizadas em meio ácido, formam-se um ácido sulfênico e uma sulfenamida, que se ligam covalentemente a grupamentos sulfidrílicos localizados em pontos críticos do domínio extracelular (luminal) da bomba de prótons. Como, para se tornarem efetivas, necessitam serem ativadas através da ionização, os IBP são considerados pró-drogas. A ligação de duas moléculas de sulfenamida a uma bomba de prótons inibe totalmente a atividade da enzima. A secreção ácida só retorna ao normal após síntese e inserção de novas moléculas da bomba de prótons na membrana apical das células parietais.⁹

Nem todas as bombas e células parietais estão simultaneamente ativas e, por isso, a supressão máxima da secreção ácida requer várias doses dos inibidores da bomba de prótons. Por exemplo, podem ser necessários 2 a 5 dias de terapia com uma dose única ao dia para obter a inibição de 70% das bombas observada no estado de equilíbrio dinâmico. Como a inibição da bomba de prótons é irreversível, a secreção ácida permanece suprimida por 24 a 48 horas ou mais, até que ocorra síntese de novas bombas de prótons e sua incorporação na membrana luminal das células parietais.⁹

A inibição da secreção ácida persiste após a eliminação plasmática das drogas, cuja meia-vida não é superior a 90 minutos. Com a interrupção de um tratamento adequado, o restabelecimento completo da secreção ácida pode levar até cinco dias para ocorrer. Pelo fato de o efeito persistir por muito tempo após a eliminação plasmática das drogas, os esquemas de administração dessas medicações baseiam-se em apenas uma dose por dia, preferencialmente antes do café da manhã. A dose varia de acordo com a droga utilizada, a natureza da doença de base e a gravidade do quadro clínico. As doses padrão são de 20mg para o omeprazol (em crianças, entre 0,5 e 6 mg/Kg/dia) e para o rabeprazol, 30mg para o lansoprazol e 40mg para o pantoprazol e o esomeprazol.⁹

Uma vez no intestino delgado, os IBP sofrem rápida absorção, ligam-se altamente às proteínas e são extensamente metabolizados por CYP (citocromo P450) hepáticas, principalmente CYP2C19 e CYP3A4. Foram identificadas diversas

variantes da CYP2C19. Os asiáticos têm mais tendências do que os caucasianos ou os afro-americanos a apresentar o genótipo CYP2C19, que se correlaciona com um metabolismo lento dos IBP (23% versus 3%, respectivamente), podendo contribuir, como foi sugerido, para a maior eficácia e/ou toxicidade desses fármacos nesse grupo étnico.⁹

3.5.2 Indicações

Os IBP produzem uma supressão ácida significativamente mais eficaz e prolongada do que os ARH2 e são capazes de manter o pH intragástrico superior a 4 por até 16 a 18 horas/dia. Foi demonstrado que a cura de doenças relacionadas com o excesso de ácido está diretamente relacionada com o grau e a duração da supressão ácida e com a duração do tratamento. Dessa forma, seu uso é recomendado em diretrizes atuais para o tratamento da doença do refluxo gastroesofágico, para a prevenção de úlcera péptica em pacientes recebendo AINES, em protocolos de erradicação da *Helicobacter pylori*, na síndrome de Zollinger-Ellison, gastrinomas, esofagite e gastrite.²

Tabela 3: Inibidores da bomba de prótons: indicações racionais.

Eficácia comprovada
Tratamento sintomático e cicatrização de úlceras pépticas induzidas por uso crônico de AINEs.
Prevenção de lesões gastrintestinais induzidas pelo uso crônico de AINEs.
Coadjuvante na prevenção de recorrência de úlceras pépticas induzidas por <i>H. pylori</i> .
Tratamento de esofagite ou sintomas associados à doença do refluxo gastroesofágico.
Provável eficácia
Tratamento da dispepsia com pirose e regurgitação.
Sugerida ineficácia
Tratamento do sangramento digestivo alto causado por úlcera péptica.
Profilaxia primária de sangramento digestivo alto causado por úlcera de estresse.

Fonte: Wannamacher L. 2004.²

3.5.3 Efeitos adversos

Os IBP são muito bem tolerados, mesmo em altas doses. Menos de 5% dos pacientes relatam efeitos colaterais inespecíficos no trato gastrintestinal, como náuseas, diarreia e cólica. Efeitos no sistema nervoso central (cefaleia, tontura e sonolência) são ainda mais raros. Há relatos ocasionais de exantemas e elevações das transaminases hepáticas. Como o metabolismo dessas drogas é predominantemente hepático e ocorre a interação com o CYP in vitro, há um risco potencial de inibição do metabolismo hepático de outras drogas, como warfarina, cetoconazol, fenitoína, claritromicina e diazepam.¹⁰

Foi levantada a questão de que, quando usados em terapia conjunta, os IBP levam a uma redução na conversão de clopidogrel em sua forma ativa, reduzindo assim a eficácia do tratamento com esse medicamento, que é um importante agente antiagregante plaquetário. Dessa forma, os IBP estariam contribuindo para a ineficácia do tratamento de cardiopatias e eventos aterotrombóticos. Por outro lado, autores citam que os estudos existentes apresentam resultados inconsistentes e discordantes. Mesmo assim, em novembro de 2009, o FDA emitiu um alerta aos profissionais de saúde sobre o potencial de interação entre clopidogrel e omeprazol ou esomeprazol, limitando o alerta apenas para o uso desses dois IBP.²⁰

Na dose habitual (20 a 40 mg/dia), o omeprazol inibe acima de 90% da secreção ácida de 24 horas na maioria dos pacientes, tornando muitos destes pacientes quase aclorídricos. Devido a esta potência, há dúvidas na segurança do seu uso em longo prazo. O ácido gástrico, por um mecanismo de "feedback", inibe a secreção endócrina da gastrina pelas células G localizadas nas glândulas antrais (pilóricas).⁹ Se a acidez gástrica é nitidamente reduzida, as células G secretam quantidades aumentadas de gastrina, levando à hipergastrinemia.²¹ A gastrina é um hormônio trófico, estimula a proliferação e crescimento de certas células e tecidos. A utilização em longo prazo de omeprazol em humanos pode possivelmente produzir proliferação de células e tumores carcinoides, porém não foram ainda claramente estabelecidos como uma consequência do uso crônico do medicamento.⁹

Existem trabalhos apontando a relação entre o uso de IBP e o aumento de infecções, com resultados inconclusivos. O crescimento bacteriano está relacionado à quantidade de dias em que o pH gástrico fica maior que 4,0. Se o pH ficar menor do que 4,0 em algumas horas, no período de 24 horas, o crescimento bacteriano é inibido. Um estudo coorte realizado apontou que o uso de medicamentos antiácidos, mais especificamente os IBP, esteve associado a 30% maior chance de desenvolvimento de pneumonia hospitalar, além de outras doenças como colite por *Clostridium difficile*.^{9,22,23}

Contudo, a influência da supressão ácida em infecções por *Clostridium difficile* ainda é incerta. Em teoria, a supressão do ácido gástrico permite que mais organismos vegetativos atinjam o cólon. Porém, os esporos do *Clostridium difficile*, os vetores da infecção, são ácido-resistentes e permanecem viáveis no pH gástrico. Algumas investigações notaram um aumento no risco de infecções associadas à supressão ácida, enquanto outras, após o ajuste para condições coexistentes, não confirmaram um risco elevado.²³

A redução da acidez gástrica também está relacionada à diminuição da absorção de vitamina B12. Esta ação se deve a uma alteração no ciclo do pepsinogênio, o qual necessita de certa acidez gástrica para ser transformado em pepsina, retirando, assim, a vitamina B12 contida nos alimentos ingeridos.²⁰ Em pacientes idosos que já possuem atrofia gástrica, possivelmente por infecção de *Helicobacter pylori*, o uso crônico de IBP pode reduzir a concentração sérica de vitamina B12.²¹ Além da absorção duodenal de ferro orgânico e não orgânico que também pode ser afetado com o tratamento crônico destes medicamentos. Entretanto, este efeito é pequeno, não estando associado com um aumento no risco de deficiência de ferro.²⁰

Recentemente, também foi sugerido que o uso de IBP poderia induzir à má absorção de cálcio pelos ossos e, dessa forma, levar à osteoporose e aumentar o risco da ocorrência de fraturas, principalmente no quadril. No entanto, os dados apresentados não são uniformes.^{19,21} Alguns estudos conseguem mostrar que há uma pequena, mas significativa, associação entre o uso de IBP e o risco de fraturas. Porém, não há significância clínica pelo fato do risco ser baixo. Mesmo com as limitações metodológicas dos estudos, foi anunciado em maio de 2010, pelo FDA,

que deveria existir uma mudança na bula dos IBP, contendo a informação de indicar um possível risco de fratura com o uso desses medicamentos.¹⁹

Ainda, há estudos fazendo correlação do uso crônico de IBP com o desenvolvimento da doença de Alzheimer (DA). O processamento anormal de peptídeo beta-amiloide e formação resultante de fibrilas A beta (FA beta) são acontecimentos importantes na patogênese da DA. Micróglia, células fagocíticas do cérebro, podem digerir as FA beta dentro de seus lisossomos ácidos. Os IBP seriam responsáveis por basificar lisossomos e dificultar a degradação das FA beta, podendo assim, ser um fator de risco para a DA.^{24,25}

3.5.4 Segurança farmacológica

Os IBP são drogas classicamente seguras, apresentando baixa incidência de efeitos adversos e toxicidade.²⁶ Possuem um registro histórico de aproximadamente 25 anos de uso no mundo inteiro, sem qualquer preocupação significativa quanto a sua segurança.⁹

Em relação à segurança do seu uso durante a gestação e a lactação, o IBP é classificado como B e C, segundo a FDA, sem estudos que apontem risco evidente para a prole e aumento de partos prematuros.⁹

3.5.5 Implicações fetais

Embora a maioria dos IBP sejam classificados como categoria B em relação ao risco na gravidez, devido a preocupações em relação a sua segurança, há uma certa relutância em prescrevê-los para mulheres grávidas. Contudo, com quatro IBP: lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol e pantoprazol, todos da categoria B de risco, considera-se apropriado o início mais rápido da terapia com IBP, especialmente para gestantes com sintomas não controlados com outros agentes.¹²

O omeprazol é classificado como droga de categoria C, devido à mortalidade embrionária e fetal relacionada com a dose em estudos feitos com animais. Porém, nenhuma teratogenicidade foi observada.¹²

A FDA registrou pelo menos 12 defeitos congênitos em fetos de mulheres expostas ao omeprazol, incluindo anencefalia e hidrocefalia. Contudo, outro relato de caso e um pequeno caso em série não mostraram nenhuma malformação congênita em nascidos de mães utilizando 20 a 60 mg por dia do medicamento, mesmo no primeiro trimestre da gravidez. Um largo estudo registrado, Swedish Medical Birth Registry, também não demonstrou aumento no número de defeitos congênitos em nascidos de mães em uso de IBP.¹²

Em estudo recente, analisou-se o uso da terapia para doença ulcerosa péptica, que inclui IBP, em gestantes. Não houve aumento do risco de anormalidades congênitas em crianças de mães que fizeram uso do medicamento (OR 0.6 95% IC: 0.3-0.9).²⁷

Devido ao número crescente de recém-nascidos do sexo masculino com hipospádia, prevalência de 0.3 a 0.8%, estudo avaliou a associação entre uso de IBP durante período gestacional e a ocorrência da referida anormalidade. Contudo, não foi demonstrada associação do uso de tal classe medicamentosa e a alteração no meato urinário. A subanálise restrita ao omeprazol demonstrou resultado similar.²⁸

Uma meta-análise avaliou o risco de anomalias congênitas em mulheres utilizando IBP no primeiro trimestre da gravidez. Um total de 593 fetos foram expostos ao IBP, a maioria (534) ao omeprazol. O resumo do risco relativo para grande parte de malformações nos fetos expostos a algum IBP foi de 1.18, um risco não significativo ($p=0.7$).¹² Outra meta-análise mais recente obteve mesmo resultado, sugerindo que IBP pode ser utilizado de forma segura durante a gestação.²⁹ Apesar do peso de evidência de estudos humanos sobre a segurança do omeprazol na gravidez, a FDA não alterou o medicamento para a categoria B de risco.¹²

Estudos realizados em animais usando doses de lansoprazol 40 vezes acima da dose humana recomendada não encontraram nenhuma evidência de infertilidade ou toxicidade fetal. O *Swedish Medical Birth Registry* analisou a exposição de 13 crianças em relação ao lansoprazol. Duas anomalias congênitas foram observadas, um defeito no septo atrial e uma criptorquidia. Em 1991, investigadores dinamarqueses publicaram um estudo de 38 pacientes que tinham usado IBP durante o primeiro trimestre da gravidez (35 omeprazol, 3 lansoprazol). A

prevalência da maioria dos defeitos congênitos, baixo peso ao nascimento e prematuridade não foi diferente do que no controle de grávidas não recebendo nenhuma medicação.¹²

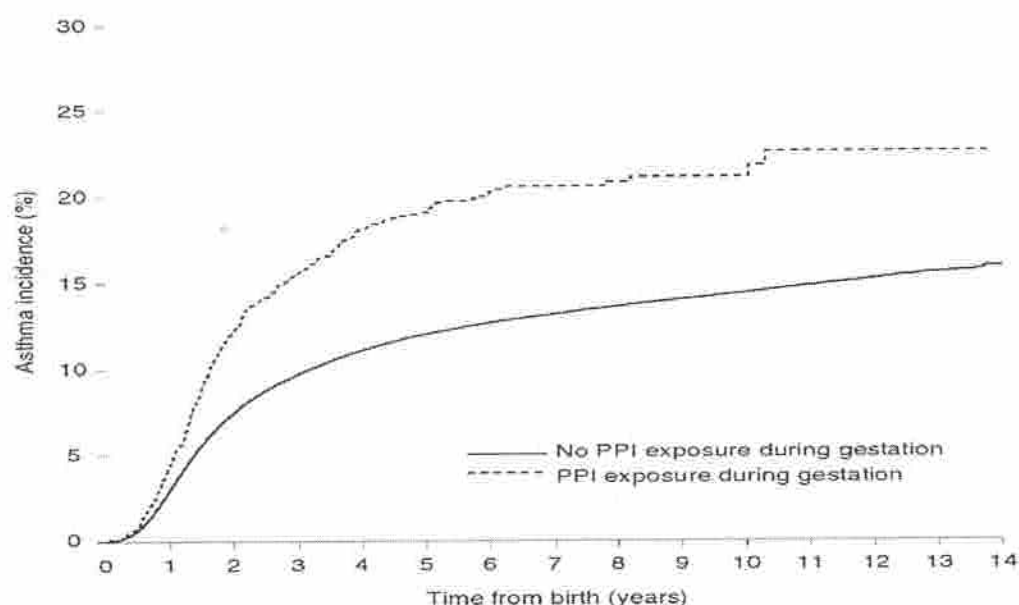
Um estudo de revisão sistemática recentemente publicado avaliou o risco do IBP durante a gravidez. Entre 1.530 indivíduos expostos ao IBP comparados com 133.410 controles, não foi encontrada nenhuma associação entre malformações fetais, abortos espontâneos ou parto prematuro. Essa ausência de associação também foi notada quando apenas o omeprazol foi investigado.²⁶

Contudo, há alguma sugestão de que a supressão ácida isoladamente possa ter algum efeito adverso ou alguma exposição ao feto. Em um grande e recente estudo caso-controle, foram investigadas crianças com asma e foi encontrada uma relação entre supressão de ácido gástrico materno com IBP ou antagonista de receptor histamínico-2 e o desenvolvimento de filhos com asma (OR 1.43; 95% IC 1.29–1.59).²⁶ O mecanismo explicado, baseado em dados com animais, foi que a supressão de ácido aumenta as células T helper tipo 2 no feto, o que predispõe a um aumento de atopia.^{7,26,30}

Em estudo coorte holandês, o risco relativo de qualquer doença alérgica foi de 1.37 (95% IC: 1.14-1.66) para crianças expostas a IBP e/ou ARH; a exposição a tais fármacos esteve associada ao desenvolvimento de dermatite atópica, asma e rinite alérgica na infância, especialmente de múltiplas alergias concomitantes (RR 5.18 95% IC: 2.16-12.42).³¹ A relação entre o uso de tais drogas e o desenvolvimento de asma também teve significância estatística em estudo dinamarquês, onde não houve alteração na associação independentemente do trimestre gestacional em que ocorreu uso da medicação.⁷

Entre crianças não expostas a IBP durante período pré-natal, o risco em 2 anos de asma foi de 7.5% e de 14.4% em 10 anos. Já nos expostos, 12,2% e 21,1%, respectivamente (Figura 3). Os resultados foram semelhantes nos expostos a ARH no período pré-natal.⁷

Gráfico 1: Incidência cumulativa de asma em crianças de acordo com exposição pré-natal a IBP.



Fonte: Andersen AB, Erichsen R, Farkas DK, Mehnert F, Ehrenstein V, Sorensen HT. 2012.⁷

Baseado nesses dados, o risco imediato do IBP para o desenvolvimento fetal pode ser desprezível.^{26,32} Porém, possíveis riscos para o feto que apenas se manifestam na infância requerem maiores estudos.²⁵

Um estudo coorte analisando a exposição de IBP durante o primeiro trimestre da gravidez concluiu que não há associação entre essa exposição e um risco significativo de defeitos congênitos. Entre 840.968 nascidos vivos, 5.082 foram expostos aos IBP entre quatro semanas antes da concepção e final do primeiro trimestre da gravidez. Havia 174 principais defeitos congênitos em bebês cujas mães tinham sido expostas a IBP durante este período (3,4%), em comparação com 21.811 no grupo cujas mães não haviam sido expostas (2,6%) (odds ratio ajustado de prevalência de 1,23; 95% IC: 1,05-1,44). Na análise limitada à exposição durante o primeiro trimestre, havia 118 grandes defeitos de nascimento entre 3.651 crianças expostas ao IBP (3,2%) e a razão de chances de prevalência ajustada foi de 1,10 (95% IC: 0,91-1,34). O risco de defeitos de nascimento não foi significativamente aumentado em análises secundárias de exposição ao IBP individuais, inclusive o omeprazol, durante o primeiro trimestre ou em análises limitadas aos filhos de mulheres que tinham recebido prescrições de IBP e receberam doses suficientes para ter uma chance teórica de exposição no primeiro trimestre.³³

Tabela 4: Associação entre o uso de IBP durante a gravidez e defeitos congênitos

PPI Exposure	Exposure during Weeks 1–4 before Conception				Exposure during First Trimester	
	Live Births no.	Birth Defects: no. (%)	Unadjusted Prevalence Odds Ratio (95% CI)	Adjusted Prevalence Odds Ratio (95% CI) [†]	Live Births no.	Birth Defects no. (%)
Not exposed to any PPI	838,999	21,908 (2.6)	Reference	Reference	837,317	21,867 (2.6)
Exposed to any PPI [‡]	1969	77 (3.9)	1.52 (1.21–1.91)	1.39 (1.10–1.76)	3,651	118 (3.2)
Omeprazole	592	17 (2.9)	1.10 (0.68–1.78)	1.06 (0.65–1.73)	1,800	52 (2.9)
Pantoprazole	392	13 (3.3)	1.28 (0.74–2.22)	1.09 (0.62–1.92)	549	21 (3.8)
Lansoprazole	541	29 (5.4)	2.11 (1.45–3.07)	1.91 (1.30–2.80)	794	28 (3.5)
Rabeprazole	32	2 (6.2)	2.48 (0.59–10.39)	1.97 (0.44–8.72)	42	3 (7.1)
Esomeprazole	439	17 (3.9)	1.50 (0.92–2.44)	1.35 (0.82–2.23)	668	23 (3.4)

Fonte: Pasternak B, Hviid A. 2010.³³

No geral, a ausência de teratogenicidade em estudos com animais é tranquilizadora, sendo os IBP, com exceção do omeprazol, uma categoria B de risco de acordo com a FDA. Porém, os dados em relação à segurança em gravidez humana são limitados e evitar o uso de omeprazol e de todos os IBP, especialmente durante o primeiro trimestre da gravidez, é seguramente recomendado.⁹

Baseada na informação de produto de vários fabricantes, a nova geração dos IBP (rabeprazol, esomeprazol e pantoprazol) tem mostrado segurança em estudos com animais. Muito pouco se sabe sobre o uso dos novos IBP durante a gravidez em humanos. É importante que o médico assistente oriente a paciente gestante a respeito dos riscos e benefícios da utilização da droga, avaliando devidamente a gravidade dos sintomas gastrointestinais e a real necessidade da medicação.¹²

3.5.6 Uso na lactação

Dados de estudos de revisão prospectivos em relação à excreção de IBP no leite materno ou segurança infantil com a amamentação não estão disponíveis. Há alguns dados existentes de estudos de casos e estudos coorte. A excreção de IBP no leite materno foi confirmada em uma revisão de caso, sendo relatado que o pico de concentrações de omeprazol no leite materno foi menor que 7% do pico de concentração sérica, indicando secreção mínima.³⁴

Em um estudo, a excreção de pantoprazol no leite materno de uma mulher foi detectado por um período de 24 horas depois da ingestão de 40 mg do medicamento. Descobriu-se que a dose na criança estimada foi de 7,3 microgramas de pantoprazol, o que equivale a 0,14% da dose normal por peso recebida pela mãe.³⁴

Baseado em estudos com animais, foi visto que o pantoprazol e seus metabólitos são excretados no leite de ratos. Contudo, a quantidade excretada no leite não foi definida e os efeitos nos humanos são desconhecidos. O lansoprazol e seus metabólitos também são excretados no leite de ratos. De acordo com fabricantes do produto, devido a um potencial de efeitos adversos graves do lansoprazol em lactentes e devido ao potencial de teratogenicidade mostrado pelo lansoprazol em estudos em ratos, deve-se tomar uma decisão entre descontinuar a amamentação ou o medicamento.³⁴

Outro estudo foi realizado em uma mulher tratada com 20 mg uma vez ao dia de omeprazol durante a gravidez e a amamentação devido a DRGE refratária. Após o parto, a criança foi acompanhada até 1 ano de idade e evoluiu bem. Porém, em estudos realizados em animais, a administração de omeprazol em doses de 35 a 345 vezes acima da dose humana recomendada e a administração de rabeprazol a uma dose de 195 vezes acima da recomendada em humanos durante o final da gravidez e lactação resultou em uma diminuição no ganho de peso dos filhotes.¹⁴

A maioria das pacientes com DRGE durante a gravidez melhoram rapidamente e significativamente dos sintomas sem tratamento após o parto. Mulheres que continuam a desenvolver sintomas de DRGE durante a lactação devem tentar terapias alternativas. Segundo estudos, se o IBP precisar ser utilizado para controlar os sintomas graves do refluxo, a mãe deve ser avisada a respeito dos riscos e aconselhada a usar esse medicamento e descontinuar a amamentação ou optar por uma droga de outra classe.³³

Tabela 5: Segurança do uso de medicações utilizadas na terapia da DRGE na lactação.

Table 3 Safety of GERD medications during lactation		
Drugs	Safety	Comments
Antacids	Yes	Not concentrated in breast milk
Sucralfate	Yes	Minimal, if any, excretion in breast milk
H₂RAs		
Cimetidine	Yes	Classified as compatible with breastfeeding by the American Academy of Pediatrics
Ranitidine	Yes	Excreted in breast milk in concentrations similar to cimetidine
Famotidine	Yes	Lowest concentrations in breast milk of all H ₂ RAs
Nizatidine	No	Growth depression in pups of lactating rats receiving nizatidine
Proton-pump inhibitors	No	Little known about excretion in breast milk. Growth depression in pups of lactating rats receiving omeprazole and rebepazole

Abbreviations: GERD, gastroesophageal reflux disease; H₂RAs, histamine₂ receptor antagonists.

Fonte: Richter JE. 2003.¹⁴

4 CONCLUSÃO

Aproximadamente dois terços das pacientes grávidas desenvolvem sintomas da DRGE. Na gravidez, os sintomas devem ser tratados inicialmente com modificações no estilo de vida e na dieta da paciente. Antiácidos ou sucralfato podem ser considerados terapia medicamentosa de primeira linha. Se os sintomas persistirem, ARH2 podem ser usados. Os IBP são reservados para as gestantes com sintomas intratáveis ou com complicações do refluxo, obtendo-se um bom prognóstico, apesar da alta chance de recorrência em gravidezes subsequentes.

Os IBP são muito bem tolerados, mesmo em altas doses. Raramente, o uso desses medicamentos podem causar efeitos adversos, sendo os principais: interação medicamentosa com drogas como warfarina, cetoconazol, fenitoína, claritromicina, diazepam e clopidrogel; aumento de infecções, com uma maior chance de desenvolvimento de pneumonia hospitalar, além de outras doenças como colite por *Clostridium difficile*; diminuição da absorção de vitamina B12; osteoporose e aumento do risco de fraturas. Além disso, o uso crônico dos IBP pode ser um fator de risco para a Doença de Alzheimer.

Essas drogas são classificadas na categoria B de risco de acordo com a FDA, com exceção do omeprazol, que é considerado como categoria C, devido à mortalidade embrionária e fetal relacionada com a dose em alguns estudos feitos com animais. Porém, nenhuma teratogenicidade foi observada.

A ausência de teratogenicidade em estudos com animais é tranquilizadora. Contudo, os dados em relação à segurança em gravidez humana são limitados e possíveis riscos para o feto que apenas se manifestam na infância requerem maiores estudos. Portanto, evitar o uso de omeprazol e de todos os IBP, especialmente durante o primeiro trimestre da gravidez, é seguramente recomendado. Apesar da terapia com IBP predispor o feto a riscos mínimos, segundo estudos, o uso desses medicamentos deve ser discutido com o médico assistente, avaliando os riscos e benefícios e se é sintomaticamente necessário.

Além disso, apesar dos IBP serem minimamente excretados no leite materno, a significância dessa excreção não pode ser conclusivamente determinada, não sendo

recomendado o uso desses medicamentos na lactação. Logo, aconselha-se que as pacientes sem melhoras dos sintomas da DRGE após a gestação tentem terapias alternativas e, caso o uso de IBP seja imprescindível, devem ser orientadas a descontinuar a amamentação.

REFERÊNCIAS

1. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ*. 2008; 336(7634):2-3.
2. Wannmacher L. Inibidores da bomba de prótons: indicações racionais. Uso racional de medicamentos: temas selecionados [Internet]. Brasília; 2004 [acesso em 2015 jun 2]. Disponível em: www.bvsms.saude.gov.br
3. Nikolov A, Pevtichev S, Petrova D. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2013; 52(7):35-40.
4. Nielsen GL, Serensen HT, Thulstrup AM, Tage-Jensen U, Oslen C, Ekbohm A. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999; 13:1085-9.
5. Manual de drogas na gravidez. FEBRASGO. 2013. Disponível em www.febrasgo.org.br/site/?page_id=5839
6. Zugaib M. Zugaib Obstetrícia. 2.ed. São Paulo: Manole; 2012.
7. Andersen AB, Erichsen R, Farkas DK, Mehnert F, Ehrenstein V, Sorensen HT. Prenatal exposure to acid-suppressive drugs and the risk of childhood asthma: a population-based Danish cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 35(10):1190-8.
8. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Farmacologia*. 6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007.
9. Bruton LL, Chabner BA, Knollmann BC. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman*. 11. ed. Porto Alegre: Artmed; 2010.
10. Silva P. *Farmacologia*. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
11. Neilson JP. Interventions for heartburn in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]; 2008. [acesso em: 2015 jun 2]. Disponível em: www.cochranelibrary.com

12. Ali RAR, Egan, LJ. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007; 21(5):793–806.
13. Richter JE. Review article: the management of heartburn in pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 22:749-757.
14. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am.* 2003; 32: 235–261.
15. Malfertheiner SF, Malfertheiner MV, Kropf S, Costa SD, Malfertheiner P. A prospective longitudinal cohort study: evolution of GERD symptoms during the course of pregnancy. *BMC Gastroenterol.* 2012; 12:131
16. Nava-Ocamp AA, Velázquez-Armenta EY, Han JY, Koren G. Use of proton pump inhibitors during pregnancy and breastfeeding. *Can Fam Physician.* 2006; 52(7): 853-54.
17. Tytgat GN, Heading RC, Müller-Lissner S, Kamm MA, Schölmerich J, Berstad A et al. Contemporary understanding and management of reflux and constipation in the general population and pregnancy: a consensus meeting. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 18:291–301.
18. Wolfe MM. Pharmacological principles governing the use of proton pump inhibitors: tailoring therapy to improve GERD outcomes. *Gastroenterol Clin North Am.* 2003; 32(3):vii-ix.
19. Mullin JM, Gabello M, Murray LJ, Farrell CP, Bellows J, Wolov KR et al. Proton pump inhibitors: actions and reactions. *Drug Discov Today.* 2009; 14(13):647-60.
20. Madanick RD. Proton pump inhibitor side effects and drug interactions: much ado about nothing? *Cleve Clin J Med.* 2011; 78(1):39-49.
21. Thomson AB, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(19):2323-30.

22. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-Suppressive Medication Use and the Risk for Hospital-Acquired Pneumonia. *JAMA*. 2009; 301(20):2120-2128.
23. Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* Infection. *N Eng J Med*. 2015; 372:1539-48.
24. Fallahzadeh MK, Borhani HA, Namazi MR. Proton pump inhibitors: predisposers to Alzheimer disease? *J Clin Pharm Ther*. 2010; 35(2):125-6.
25. Fawaz MV, Brooks AF, Rodnick ME, Carpenter GM, Shao X, Desmond TJ et al. High affinity radiopharmaceuticals based upon lansoprazole for PET imaging of aggregated tau in Alzheimer's disease and progressive supranuclear palsy: synthesis, preclinical evaluation, and lead selection. *ACS Chem Neurosci*. 2014; 5(8):718-730.
26. Parikh N, Howden CW. The safety of drugs used in acid-related disorders and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010; 39(3):529-42.
27. Bánhidly F, Dakhlaoui A, Puhó EH, Czeizel AE. Peptic ulcer disease with related drug treatment in pregnant women and congenital abnormalities in their offspring. *Congenit Anom*. 2011; 51(1):26-33.
28. Erichsen R, Mikkelsen E, Pedersen L, Sorensen HT. Maternal use of proton pump inhibitors during early pregnancy and the prevalence of hypospadias in male offspring. *Am J Ther*. 2014; 21(4):254-9.
29. Gill SK, O'Brien L, Einarson TR, Koren G. The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104(6):1541-5.
30. Hak E, Mulder B, Schuiling-Veninga CC, de Vries TW, Jick SS. Use of acid-suppressive drugs in pregnancy and the risk of childhood asthma: bidirectional crossover study using the general practice research database. *Drug Saf*. 2013; 36(11):1097-104.
31. Mulder B, Schuiling-Veninga CC, Bos HJ, de Vries TW, Jick SS, Hak E. Prenatal exposure to acid-suppressive drugs and the risk of allergic diseases in the offspring: a cohort study. *Clin Exp Allergy*. 2014; 44(2):261-9.

32. Diav-Citrin O, Arnon J, Shechtman S, Schaefer C, van Tonningen MR, Clementi M et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 21(3):269-75.
33. Pasternak B, Hviid A. Use of Proton-Pump Inhibitors in Early Pregnancy and the Risk of Birth Defects. *N Engl J Med.* 2010; 363:2114-2123.
34. Majithia R, Johnson DA. Are proton pump inhibitors safe during pregnancy and lactation? *Drugs.* 2012; 72(2): 171-9.