

Efeitos colaterais e complicações do uso prolongado de Omeprazol (IBPs)

Este é um artigo de revisão em que os autores justificam que os Inibidores da Bomba de Prótons (IBP) são medicamentos comuns na prática gastroenterológica, estando eles disponíveis no mercado americano há cerca de 25 anos. Afirmam que o sucesso dessas drogas não é apenas um resultado de sua potência e eficácia na melhora dos sintomas e complicações das doenças ácido-pépticas, mas também porque dentre os agentes farmacológicos utilizadas por gastroenterologistas, os IBP têm sido considerados como uma das classes de medicamentos mais seguras. No entanto, existem preocupações, com relatos de potenciais efeitos adversos associados com o uso de IBP.

Estes relatos levaram a agência americana Food and Drug Administration (FDA) a emitir avisos relativos ao uso de IBP. As interações potenciais estão relacionadas a absorção de vitaminas e sais minerais, efeitos sobre a densidade óssea, alterações da farmacodinâmica /farmacocinética de drogas, risco de infecção e reação de hipersensibilidade. Esta revisão examina a base científica proposta para os eventos adversos e a sua base de evidências, em torno dos pontos controversos, e fornece a recomendações dos autores para a prática clínica.

Efeitos sobre a absorção de vitaminas e minerais

Ferro

Até o momento, apenas um estudo abordou a associação entre uso de IBP e o desenvolvimento de anemia por deficiência de ferro. Este estudo constatou que, entre os pacientes que receberam terapia IBP por longo prazo, houve uma redução significativa em todos os índices hematológicos. Apesar destas conclusões, o estudo sofria de uma série de inconvenientes, incluindo pequeno tamanho da amostra, e falhas metodológicas importantes. Dadas essas limitações, este estudo não ofereceu uma resposta definitiva sobre o tema.

Recomendação: Embora seja concebível que a terapia de IBP possa reduzir a absorção de ferro não-heme e seus estoques de reposição, este efeito não tem sido bem estudado ou mesmo evidente na prática clínica.

Cálcio

Análise da literatura em relação ao uso de IBP e fraturas ósseas revelou resultados conflitantes. Os relatórios publicados anteriormente ligando uso IBP com o desenvolvimento de fraturas de quadril foram estudos de observação caso-controle e, assim sendo, com um maior potencial de viés e estimativas e, por conseguinte, menos precisos. Estudos que avaliaram uma associação entre uso de IBP e risco de fratura do quadril não demonstraram um efeito da duração do uso IBP a longo prazo (OR, 1,30; 95% CI, 0,98-1,70) em comparação com o uso a curto prazo (OR, 1,24; IC 95%, 1,19-1,28). Isto sugere que esta associação observada, provavelmente, foi devido a alguns fatores de confusão. Além disso, outros relatórios de observação transversal, longitudinais e prospectivos recentes não comprovaram esta associação.

Recomendação: Não há boa evidência que justifique que o uso de IBP apresente um risco significativo para a perda de densidade óssea ou de fraturas relacionadas à osteoporose. Por conseguinte, nestes casos não é recomendada a interrupção do tratamento com IBP; assim como também a suplementação de cálcio não é recomendada, ou justificada, unicamente por causa do uso de IBP.

Magnésio

Foram relatados alguns casos (<50 no total) de hipomagnesemia que foram associados ao uso de IBP a longo prazo. Os pacientes geralmente apresentavam hipomagnesemia importante e a hospitalização frequentemente foi necessária. Em aproximadamente 25% dos casos, os pacientes tiveram hipomagnesemia persistente apesar da suplementação. Pronta resolução dos níveis de magnésio foi evidente após a suspensão do IBP e, em alguns casos em que os pacientes foram novamente medicados com IBP, a hipomagnesemia retornou, sugerindo um efeito IBP-relacionado. Estes relatos de casos foram motivo para um alerta recente do FDA sobre a relação entre uso de IBP e hipomagnesemia. Embora, inicialmente, apenas tenham sido citados o omeprazol e esomeprazol, tal recomendação foi posteriormente revista para todos os IBP. Este alerta sugeriu que os prestadores de cuidados de saúde possam considerar a necessidade de verificar os níveis de magnésio em pacientes com previsão de uso do IBP a longo prazo. O mecanismo para a depleção de magnésio não é conhecido.

Recomendação: Verificar os níveis de magnésio antes de começar o tratamento não é prático, em especial para o mercado de compra livre do medicamento (over-the-counter). Em pacientes com predisposição ou com perda permanente por má absorção intestinal ou excreção renal com perda de magnésio, pode ser razoável acompanhar os níveis de magnésio e considerar esta associação, especialmente quando ocorre hipomagnesemia profunda. Dada a extrema raridade dos casos e a ausência de estudos controlados para delinear os mecanismos, é importante para os prestadores de cuidados de saúde estarem cientes deste fato, mas manter o IBP nos casos onde é clinicamente justificado.

Vitamina B 12

O ácido gástrico está envolvido na absorção da vitamina B 12, facilitando a sua liberação a partir de proteínas na dieta, de modo que esta vitamina possa ligar-se às proteínas R. Este complexo proteico B12-R é rompido no duodeno e, subsequentemente, a B12 pode ser absorvida no íleo terminal ligada ao fator intrínseco. Uma vez que a absorção de B12 é dependente de ácido gástrico, teoricamente, o uso IBP a longo prazo pode prejudicar a sua capacidade de absorção.

Recomendação: Os estudos que examinaram esta potencial relação mostraram resultados conflitantes. Portanto, faz-se necessário a realização de estudos prospectivos para que se possa concluir sobre algum possível efeito de causalidade.

Alteração da farmacodinâmica : Clopidogrel

Os IBP são metabolizados pela via citocromo P450, especificamente CYP2C19 e CYP3A4. Como um pró-fármaco, o clopidogrel requer uma biotransformação para ser convertido na sua forma ativa, também um processo mediado pelas enzimas CYP2C19 e CYP3A4. Esta dependência em relação a mesma via conduziu à hipótese de que a competição pelo CYP2C19 pode reduzir a atividade biológica do clopidogrel.

Em janeiro de 2009, o FDA emitiu uma recomendação contra o uso combinado de clopidogrel e todos os IBP. Posteriormente, a agência revisou sua declaração, recomendando apenas contra inibidores potentes do CYP2C19, nomeadamente omeprazol, esomeprazol e cimetidina. Esta recomendação foi baseada em avaliações retrospectivas de bancos de dados, que encontraram taxas mais elevadas de eventos cardíacos (trombose de stent, infarto do miocárdio e morte) em doentes que estavam em uso de clopidogrel e IBP vs aqueles com clopidogrel somente. A despeito dessa decisão do FDA, neste mesmo tempo as sociedades nacionais americanas de gastroenterologia clínica e cardiologia emitiram recomendações de consenso em apoio à utilização combinada para pacientes com risco aumentado de hemorragia gastrointestinal.

A mais recente meta-análise sobre este assunto não encontrou nenhuma evidência consistente para diferenças entre os IBP quando usados associados com clopidogrel. Os primeiros estudos sugeriram que o pantoprazol, um inibidor menos potente do CYP2C19, teria um efeito

menor sobre o clopidogrel. No entanto, um estudo randomizado, controlado com placebo mostrou uma redução significativa do efeito antiplaquetário, mas, apesar disso, a terapia combinada não aumentou significativamente o risco de eventos cardiovasculares adversos. Outro estudo, comparando o potencial efeito de interferência antiplaquetária em combo terapia de dexlansoprazol com clopidogrel mostrou bioequivalência ao placebo. Subsequentemente, uma mudança na bula do produto foi feita em maio/2012, indicando que não houve redução fisiológica do clopidogrel, quando essas drogas foram utilizadas concomitantemente.

A revisão da literatura sugere que as razões originais para as diferenças percebidas intraclasse provavelmente surgiram de um viés, em decorrência da tendência entre os médicos de prescrever certos medicamentos para uma determinada população de pacientes. Uma coorte de 23.000 pacientes mostrou que o omeprazol foi o IBP mais comumente prescrito (88%), com esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol, e pantoprazol representando o restante. De fato, a avaliação mais recente sugeriu um dano cardiovascular aparente para o uso combinado, mas quando os investigadores utilizaram avaliações pareadas por propensão para corrigir riscos cardiovasculares, co-variáveis e adesão à medicação, eles não encontraram nenhuma associação significativa entre os principais eventos cardiovasculares e uso de clopidogrel. Além disso, uma revisão sistemática de 19 estudos mostrou que uma considerável heterogeneidade entre os estudos não permitiu a demonstração de uma clara interação entre o clopidogrel e IBP na função plaquetária.

Recomendações: Embora os ensaios com plaquetas *ex vivo* e dados observacionais possam ser reais, nem sempre são adequados para extrapolação em cuidados clínicos. Dada a falta de dados de ensaios randomizados, controlados e concisos, a avaliação adequada do paciente é a questão fundamental. Para os doentes que apresentem sinais e sintomas de doenças relacionadas com o ácido, ou pacientes com indicação profilática de lesão do TGI por drogas (critérios de risco para lesão gastrointestinal por AINES), há evidências para apoiar o uso concomitante de IBP.

Inibidores da bomba de prótons e infecções

Pneumonia

Vários estudos têm demonstrado a avaliação do risco entre o uso de IBP e pneumonia adquirida na comunidade (PAC). A mais recente meta-análise (9 estudos, 120.863 pacientes) delineou os riscos relativos do uso de IBP e PAC, concluindo que não houve associação entre PAC e IBP em uso por mais de 180 dias (OR, 95% CI, 1,00-1,21); entretanto, houve associação maior quando o uso IBP era menor que 30 dias (OR, 1,65; IC 95%, 1,25-2,19) e também para uso de IBP em altas doses (OR, 1,50; 95% CI, 1,33-1,68).

Apesar destes resultados, outros estudos não encontraram nenhum aumento significativo no risco de PAC em pacientes em uso de IBP. Os resultados encontrados em um estudo caso-controle de 80.000 pacientes indicaram que, quando eliminados possíveis fatores de confusão, não havia associação significativa entre o uso de IBP e PAC (OR ajustado, 1,02; 95% CI, 0,97-1,08). Isso destaca a influência da heterogeneidade entre os estudos e da potencial influência de fatores confundidores sobre os resultados.

Recomendação: Os profissionais de saúde devem estar cientes da potencial relação adversa entre o uso de IBP e PAC, ou seja, um pequeno risco relativo associado ao uso a curto prazo e uso de altas doses de IBP. Essas relações, no entanto, não oferecem uma explicação definitiva para o risco relativo, porque uma heterogeneidade significativa entre os estudos e uma série de fatores confundidores podem ter sido responsáveis por alguns dados onde foi observada significância estatística.

Clostridium difficile

Vários estudos encontraram um risco maior de infecção por *C. difficile* em usuários de IBP. Uma das primeiras meta-análises (11 estudos, 127.000 pacientes) encontraram uma relação significativa entre o uso de IBP e infecção por *C. difficile*, com um OR de 2,05 (95% CI, 1,47-2,85). Outra meta-análise de 23 estudos, (300.000 pacientes) também demonstrou esta associação, com um OR de 1,69 (CI, 1,395-1,974 95%).

Apesar dos resultados destes estudos anteriores, os estudos mais recentes ofereceram pontos de vista conflitantes sobre a associação entre uso de IBP e aumento do risco de infecção por *C. difficile*. Em um estudo, os pesquisadores avaliaram a associação entre agentes de supressão de ácido, (IBP e ARH2) em 385 pacientes que tiveram infecção por *C. difficile*. Nas análises univariadas, tanto IBP como a utilização de ARH2 foram associados significativamente com o aumento do risco. No entanto, após o ajuste para as condições de idade e co-morbidades, não houve associação com o aumento da incidência ou reincidência de infecção por *C. difficile*. Um outro estudo caso-controle em pacientes hospitalizados revelou que o tempo e a dose de exposição do IBP não foi associado significativamente com o aumento do risco de infecção por *C. difficile* ($P = 0,416$); em vez disso, apenas a exposição aos antibióticos nos últimos 3 meses estava associado significativamente com a infecção por *C. difficile* (OR, 5,97; IC 95%, 2,40-14,8; $P = 0,001$). Deve ser ressaltado que a revisão mais recente na detecção, prevenção e tratamento de *C. difficile*, não inclui a restrição em relação ao uso de IBP nas recomendações para prevenção da infecção por *C. difficile*. Também isto não tem sido recomendado em diretrizes de prática clínica.

Recomendação: Até o momento, não há provas suficientes para concluir que existe uma relação definitiva entre a utilização IBP e infecção por *C. difficile*. Dada a crescente prevalência e morbidade associada a esta infecção, os médicos devem estar conscientes dessa relação potencial e ainda entender que fatores confundidores podem desempenhar um papel significativo nesta associação. No entanto, a utilização adequada dos IBPs não deve ser alterada, até que surjam provas mais contundentes a respeito.

Diarreia do viajante

Alterações do pH gástrico e possíveis alterações relacionadas na susceptibilidade para infecções entéricas tem sido um tema de debate de longa data. Embora a hipocloridria geralmente seja listada como um fator de risco para a diarreia do viajante, a exposição ao IBP como um fator de risco para infecções entéricas em viajantes não foi estudada formalmente. Na verdade, há apenas um estudo que avaliou o uso de medicamentos de redução de ácido, que não relatou nenhuma associação significativa (OR, 6,9; intervalo, 0,7-67,4) de diarreia do viajante com antiácidos ou uso de antagonista de receptor H2 (ARH2). Uma meta-análise de diagnóstico de infecções entéricas identificou um aumento do risco de infecção bacteriana aguda associada com a utilização de IBP (OR, 3,33; IC de 95%, 1,84-6,02). Por outro lado, uma recente análise abrangente dos dados sobre IBP e infecções entéricas concluiu que não houve associação entre o uso de IBP e infecções entéricas virais ou parasitárias.

Recomendação: Os dados não suportam uma associação de infecção bacteriana específica, embora tenha havido alguns relatos de casos que sugerem uma remota associação causal. No entanto, a Sociedade Internacional de Medicina de Viagem sugere a interrupção IBP se viajar para áreas com risco de infecção entérica. Isto parece razoável se a avaliação de risco do paciente é individualizada, e, se possível, quando os IBP puderem ser interrompidos por um curto período de tempo sem consequências deletérias para o TGI.

Supercrescimento bacteriano

Supercrescimento bacteriano no intestino delgado (SIBO) foi detectado em 50% dos pacientes que utilizam IBP, sendo 24,5% destes com a síndrome do intestino irritável (SII), e em apenas 6% de controles saudáveis. Houve diferença estatisticamente significativa entre pacientes

em uso de IBP e aqueles com SII ou indivíduos saudáveis ($P < .001$). A prevalência de SIBO aumentou após 1 ano de tratamento com IBP. Esta conclusão é apoiada por um estudo pequeno de 42 pacientes, indicando uma associação nas primeiras 8 semanas de utilização de IBP e também um aumento da incidência de SIBO aos 6 meses ($P < .05$). Desde que este artigo foi publicado, duas outras revisões de casos retrospectivos não sugeriram associação clara entre o uso de IBP e SIBO.

Recomendação: A relação entre o uso de IBP e do desenvolvimento de SIBO ainda não está completamente compreendida. Dada a falta de ensaios clínicos randomizados, não há dados, no momento, que permitam apoiar uma relação positiva.

Peritonite bacteriana espontânea

Estudos recentes, sugerem que existe uma relação entre o uso de IBP e o desenvolvimento de peritonite bacteriana espontânea (PBE) em pacientes cirróticos internados com ascite. Um estudo encontrou uma forte associação (OR, 4,3; IC 95%, 1,3-11,7) entre IBP e PBE, enquanto outro estudo não encontrou associação significativa (OR, 1,0; 95% CI, 0,4-2,6). Por outro lado, uma recente meta-análise (4 estudos, 772 pacientes) mostrou uma associação significativa entre o uso de IBP e o desenvolvimento de PBE em pacientes cirróticos (OR, 2,77; IC 95%, 1,82-4,23). Dado o grande tamanho da amostra, em comparação com outros estudos sobre o tema, e ao baixo nível de heterogeneidade ($I^2 = 22\%$), os investigadores recomendaram que os IBP devem ser usados criteriosamente, e só quando claramente indicados, para o paciente cirrótico.

Um outro estudo retrospectivo identificou que o uso de IBP aumenta o risco de infecções graves, em pacientes com cirrose descompensada. Reconhecidamente, existe o risco para os doentes com cirrose, em particular em casos de pacientes com ascite e baixas taxas de proteína.

Recomendação: Embora não haja nenhuma evidência definitiva e conclusiva, o uso de IBP em paciente cirrótico deve ser criteriosamente examinado. Neste momento, seria prematuro recomendar a interrupção de IBP nos doentes que tenham indicações apropriadas para o uso contínuo. Os dados mais recentes sugerem que ARH2 não têm esse risco relativo. Consequentemente, se o paciente tem cirrose descompensada e necessidade contínua de terapia de redução de ácido é razoável tentar a mudança para ARH2 e monitorar a eficácia clínica desta terapia.

Nefrite intersticial

Vários relatos de casos têm implicado os IBP como causa de nefrite intersticial aguda. Uma revisão sistemática encontrou 64 casos documentados na literatura, 12 dos quais foram considerados certamente associados e 9 provavelmente associados. Os sintomas iniciais foram inespecíficos e incluíram náuseas, mal-estar e febre.

Recomendação: Apesar da extrema raridade da síndrome, a associação não pode ser desprezada e atenção clínica é necessária para detectar nefrite intersticial aguda, especialmente logo após o início da terapia com IBP.

Metotrexate

Estudos demonstraram que pacientes em uso de IBP que utilizaram altas doses de indução com metotrexate (40 mg ou mais) apresentaram retardo do metabolismo deste medicamento. Em consequência, os pacientes apresentaram um grande aumento dos índices séricos de metotrexate e de seu metabólito primário, o 7-hidroxiometotrexate.

Recomendação: O uso combinado de IBP e altas doses de metotrexato está relacionado a retardo do metabolismo deste medicamento e risco de toxicidade. Por outro lado não há relatos de interação entre metotrexato e ARH2. Portanto, deve ser considerada a troca de IBP para ARH2 antes do tratamento com altas doses de metotrexato.

Conclusões

Os autores concluem afirmando que as associações relatadas por danos relacionados ao uso de IBP tem recebido considerável atenção. Ressaltam que a literatura mostra que alguns destes danos são claros, embora bastante raros e tipicamente idiossincráticos (por exemplo, nefrite intersticial e hipomagnesemia). Como tal, esses efeitos adversos potenciais não devem ser descartados, mas colocados em perspectiva em relação ao vasto universo de pacientes que recebem esta classe de terapia. Enfatizam que os dados sobre o C. difficile devem ser cuidadosamente monitorizados. Advertem, ainda, que a relação risco / benefício clínico, de qualquer intervenção médica ou terapêutica, deve ser sempre avaliada para cada paciente e alertam para a prescrição exagerada e, às vezes, desnecessária em muitos pacientes, em especial para aqueles em uso continuado a longo prazo.

FONTE: site da FBG