



## Tratamento da doença do refluxo gastrointestinal em crianças

Elza Daniel de Mello\*

### Resumo

Refluxo gastroesofágico e regurgitação são extremamente comuns durante a infância e com frequência resolvem espontaneamente com o aumento da idade. A maioria das crianças apresenta regurgitação simples, que não requer intervenção ou avaliação, após anamnese cuidadosa e exame físico. Já doença do refluxo gastroesofágico requer outras medidas, após diagnóstico clínico. Mais de 50 por cento das crianças demonstram melhora ou resolução dos sintomas com *medidas conservadoras* que incluem alimentos espessados, adequado volume de ingestão e fracionamento de refeições; não exposição à fumaça do tabaco; posição vertical após alimentação e decúbito dorsal para lactentes; elevação do ângulo da cama para crianças. *Tratamento medicamentoso* tem por base a supressão ácida, exercida por anti-secretores do ácido (antagonistas H<sub>2</sub> e inibidores da bomba de prótons). Os últimos (IBP) são considerados superiores, mas seu uso não deve ser indiscriminado, em face dos efeitos adversos a eles atribuídos, principalmente em uso prolongado. Assim, administração por longo prazo não é aconselhável, devendo-se preferir a mínima dose possível. Não há grande diferença de eficácia entre representantes, mas seus preços de mercado e as apresentações farmacológicas são bastante variáveis. Lactentes só devem ser medicados se apresentarem manifestação clínica exuberante não contornável com medidas conservadoras, preferindo-se ranitidina devido a custo e apresentação mais favorável. Crianças maiores, com sinais e sintomas de DRGE, fazem teste terapêutico por 4 semanas com omeprazol; se houver retorno das manifestações clínicas, faz-se endoscopia digestiva alta.

### Introdução

*Refluxo gastroesofágico* (RGE) é a passagem do conteúdo gástrico para o esôfago. É processo fisiológico normal e muito comum em crianças saudáveis. Em sua maioria, os episódios são breves e não causam sintomas, lesões esofágicas ou outras complicações. A frequência dos episódios de refluxo, bem como a proporção que resulta em regurgitação, diminui com o aumento da idade. A maioria desses episódios cessa ao final do primeiro ano de vida e é incomum em crianças maiores de 18 meses de idade.<sup>1-5</sup>

A *doença de refluxo gastroesofágico* (DRGE), por sua vez, é caracterizada por complicações associadas, tais como esofagite, complicações pulmonares e comprometimento no ganho ponderal. A criança com DRGE deverá ser tratada com medicamentos.<sup>1-4</sup>

Como regurgitação (refluxo de conteúdo gástrico para orofaringe) e vômitos (expulsão do refluído pela boca) podem estar presentes em muitas outras doenças, a primeira providência é fazer diagnóstico diferencial. Para tanto, é preciso avaliar a presença de sinais e sintomas que possam sugerir, por exemplo, obstrução intestinal (presença de vômitos biliosos e distensão

abdominal) e doença neurológica (fontanela abaulada e hipotonia).<sup>1-4</sup>

O *diagnóstico* do RGE é clínico, não havendo método diagnóstico considerado padrão ouro. Raramente se utilizam exames complementares como: Rx de esôfago-estômago-duodeno (para afastar alterações anatômicas e diagnosticar hérnia de hiato), cintilografia para pesquisa de refluxo gastroesofágico, esvaziamento gástrico e aspiração pulmonar (necessitam da colaboração do paciente), pHmetria (realizado por centro especializado), endoscopia com biópsia (necessita anestesia e centro especializado).<sup>1-4,6</sup> A decisão de realizar exames deve primariamente basear-se na avaliação da criança, com respeito a estado geral, comportamento, alimentação e sono.<sup>1-4,6</sup>

A primeira medida terapêutica é *mudança de estilo de vida*.

Lactentes não devem ser expostos a *fumo passivo*. A *alimentação* deve ter volume de ingestão e fracionamento de refeições adequados, com preferência por alimentos espessados (embora só diminuam episódios de regurgitação, não de refluxo). A *posição* também é muito importante: após a alimentação, devem ser mantidos na posição vertical durante 10 a 20 minutos; para dormir, devem ser

\* Elza Daniel de Mello é Médica pela UFRGS e graduada em Nutrição pelo Instituto Metodista de Educação e Cultura, Doutora em Ciências Médicas: Pediatria pela UFRGS e atua como Professora Associada da UFRGS na Unidade de Gastroenterologia e Hepatologia do Serviço de Pediatria do HCPA. Currículo completo disponível em: <<http://lattes.cnpq.br/9771888712042730>>.

posicionados em decúbito dorsal. Embora a pronação possa diminuir o refluxo, é também fator de risco significativo para a síndrome da morte súbita infantil (SMSI). A posição semissupina (por exemplo, em assento infantil) não é útil e até mesmo exacerba refluxo. Posicionamento lateral pode ou não melhorar o refluxo, mas também se associa a risco aumentado de SMSI. Recomenda-se ainda fazer teste terapêutico, suspendendo leite de vaca por 14 dias, antes de iniciar tratamento medicamentoso.<sup>1-4,7-11</sup>

Em crianças maiores e com peso normal, recomenda-se: elevar ângulo da cama (importante para minorar sintomas respiratórios noturnos); modificar a dieta (evitar alimentos com alto teor de gordura, chocolate, hortelã-pimenta e bebidas com cafeína, refrigerantes, suco de laranja); evitar decúbito dorsal logo após a ingestão; evitar exposição passiva à fumaça do tabaco; estimular a salivação com qualquer goma de mascar ou pastilhas (a maior quantidade de saliva estimula peristaltismo).<sup>1-4,8-11</sup>

Embora essas orientações sejam amplamente difundidas, poucos estudos examinaram a eficácia de modificações de estilo de vida em crianças e adolescentes com DRGE.<sup>1,2,11</sup>

As manifestações clínicas de RGE e DRGE podem ser interpretadas e manejadas de forma diferente, dependendo de fatores culturais e condições maternas. Se tais aspectos não forem identificados e manejados, pode-se medicar em demasia.<sup>12,13</sup>

A terapia de supressão ácida é a base do tratamento medicamentoso para DRGE. As diferentes abordagens medicamentosas, com sua fundamentação, constituem o foco a seguir discutido.

## Evidências de eficácia, segurança, conveniência ao paciente e custo comparativo

Na maioria das referências, inibidores da bomba de prótons (IBP) são considerados superiores a antagonistas do receptor 2 de histamina (IH2) na cicatrização de esofagite erosiva e alívio de sintomas de DRGE.<sup>1-4,14</sup> No entanto, podem causar complicações: a hipocloridria resultante de seu uso pode aumentar taxas de pneumonia adquirida na comunidade, gastroenterite aguda, hipomagnesemia, candidíase, infecção por *Clostridium difficile* e alergia alimentar. Seu uso prolongado também pode determinar deficiência de vitamina B12 e osteoporose.<sup>15-21</sup>

Tem-se observado uso excessivo de IBP e IH2 no RGE. Estudo<sup>22</sup> de 575.000 prescrições nos Estados Unidos demonstrou que o número de medicamentos supressores de ácido gástrico prescritos para crianças menores de 4 anos de idade aumentou 56% entre 2002 e 2006. Estimou que 3% de todas as crianças nessa faixa etária estavam

recebendo algum medicamento para supressão ácida. Essa prescrição indiscriminada é muito discutida na literatura, justificando ser revista.<sup>20-24</sup>

Somente crianças em idade escolar, com sintomas sugestivos de DRGE, devem ser tratadas empiricamente por até quatro semanas. As publicações alertam contra o uso excessivo de anti-secretores.<sup>1-4,7,25-27</sup>

Os principais objetivos no manejo da DRGE são promover crescimento e ganho de peso adequados, aliviar sintomas e propiciar cicatrização de lesões teciduais. Portanto, em primeiro lugar, é importante diferenciar RGE fisiológico de DRGE.<sup>1-4</sup>

O tratamento deve ser implementado progressivamente, começando com medidas gerais e alterações no estilo de vida. A decisão de tratar DRGE é influenciada pela probabilidade de evitar consequências negativas para a criança.<sup>1-4</sup>

Não há algoritmo para tratamento da DRGE em crianças que não provoquem discussão e controvérsia, mas os medicamentos a recomendar são:<sup>1-4,26</sup>

- *Antiácidos de contato*: usados apenas para controlar sintomas esporádicos ou diminuir acidez noturna; sua utilização crônica pode ser associada à toxicidade de alumínio, devendo ser evitada.
- *Pró-cinéticos*: ajudam a controlar sintomas, principalmente vômitos e regurgitação.
- *Anti-secretores do ácido* (IH2,IBP): indicados quando dor retrosternal, azia e esofagite associam-se à presença do ácido em esôfago ou outros órgãos, como no trato respiratório.

### Pró-cinéticos

A utilização de pró-cinéticos baseia-se no fato de que aumentam a tonicidade do esfíncter esofágico inferior (EEI), melhorando a eliminação do esôfago e o esvaziamento gástrico. No entanto, nenhum se mostrou eficaz na redução da frequência de relaxamentos transitórios do EEI (mecanismo principal fisiopatológica do RGE). São usados frequentemente em crianças que têm predomínio de anormalidades da motilidade, com mais regurgitação do que dor. As evidências são insuficientes para sua utilização de rotina. Seus efeitos adversos potenciais são mais importantes do que os benefícios obtidos com sua utilização no tratamento de RGE.<sup>1-4,26</sup>

*Metoclopramida* melhora esvaziamento gástrico e peristaltismo esofágico, e aumenta a pressão do EEI, mas a estreita margem entre efeitos terapêuticos e adversos sobre sistema nervoso central impede sua recomendação. Revisão sistemática Cochrane de sete estudos controlados por placebo mostrou que, em crianças com idade entre 1 mês a 2 anos, metoclopramida reduziu sintomas diários

e índice de refluxo por monitoramento de pH no RGE, mas teve efeitos adversos significativos, tais como letargia, irritabilidade, ginecomastia, galactorreia e reações extrapiramidais em 11% a 34% dos pacientes.<sup>1-3, 26, 28</sup>

*Bromoprida*, outro pró-cinético, não tem ensaios controlados para apoiar seu uso nem é mencionada em consensos.<sup>2,3,26</sup>

*Domperidona* comparada a placebo em ensaio clínico randomizado e duplo-cego demonstrou reduzir dor abdominal e melhorar a motilidade do antro gástrico em crianças de 5 a 12 anos com distúrbios gástricos funcionais, mas sem efeito sobre qualidade de vida e impacto na família.<sup>29</sup> Não há evidência baseada em ensaios clínicos randomizados para apoiar o uso de domperidona e outros pró-cinéticos. Além disso, podem apresentar efeito paradoxal, aumentando episódios de RGE por amplificar a incordenação do trato gastrointestinal. Também podem causar irritabilidade e cólicas (especialmente no lactente), efeitos extrapiramidais, prolongamento do intervalo QT e arritmia ventricular.<sup>2,3, 30-33</sup>

### Antissecretores gástricos

Estudos têm demonstrado que IH2 (cimetidina, ranitidina, famotidina) são mais eficazes do que placebo no alívio de sintomas de DRGE e cicatrização da mucosa esofágica. Há maior eficácia de IH2 na cura de lesões erosivas casos leves e moderados.<sup>1-4,17,26, 34</sup>

*Ranitidina* reduz acidez gástrica mediante inibição de receptores H2 nas células parietais gástricas. Verifica-se que doses de 5 mg/kg a cada 12 horas ou 3 mg/kg a cada 8 horas aumentam o pH gástrico, aliviando sintomas. Seus efeitos adversos incluem dor de cabeça e sonolência. Além disso, taquifilaxia e diminuição de resposta são problemas do uso crônico.<sup>1-5</sup> Meta-análise de estudos randomizados e controlados de ranitidina *versus* IBP sugeriu que ranitidina seja superior aos IBP em reduzir volume de secreções gástricas e aumentar pH gástrico.<sup>34</sup> A grande vantagem de ranitidina é a formulação líquida. No Brasil é o único agente antissecretor gástrico com apresentação de xarope e gotas.

*Inibidores da bomba de prótons* (IBP) são indicados em casos de esofagite erosiva, estenose péptica ou esôfago de Barrett, bem como em crianças que necessitam de bloqueio mais eficaz da secreção ácida, como naqueles com doença respiratória crônica grave ou problemas neurológicos. As diferenças entre representantes parece ser muito pequena, e a apresentação desempenha papel crítico na sua seleção.<sup>5,35,36</sup>

IBP são superiores a IH2 em melhorar sintomas e curar lesões, e ambos superam o placebo. Isso se dá pela supressão do ácido gástrico. Observou-se que a supressão

de ácido não controla sintomas como irritabilidade e choro, que são interpretados como sintomas de DRGE.<sup>5,35,36</sup>

Seu efeito não diminui com a utilização crônica. Mantêm o pH gástrico acima de 4 por períodos mais longos e inibem a secreção de ácido induzida pela alimentação. Também são mais eficazes em lesões mais graves, mesmo quando comparados com doses elevadas de ranitidina. Os representantes atualmente disponíveis são *omeprazol*, *pantoprazol*, *esomeprazol*, *lansoprazol*, *rabeprazol* e *lansoprazol*. Seus efeitos adversos incluem reações idiossincrásicas (dor de cabeça, diarreia, constipação e náuseas), hipergastrinemia e hipocloridria. Interação com muitos medicamentos. Devem ser utilizados antes da primeira refeição e protegidos do ácido do estômago por revestimento entérico. Um dos principais problemas dos IBP no Brasil é a inexistência de formulação líquida. Os comprimidos com magnésio permitem dissolução, uma vez que contêm grande número de microesferas com proteção entérica individual. Omeprazol e esomeprazol têm essa apresentação. No entanto, a Anvisa recomenda omeprazol com magnésio para crianças com mais de 1 ano e esomeprazol com magnésio para aquelas maiores de 12 anos de idade. *Omeprazol* pode ser utilizado em doses que variam de 0,7 a 3,5 mg/kg/dia. A dose máxima utilizada em crianças é de 80 mg/dia.<sup>5,35-43</sup>

Apesar de a farmacocinética de *omeprazol* e outros IBPs não estar bem estabelecida em crianças abaixo de 1 ano de idade, parece que lactentes e crianças jovens os metabolizam mais rapidamente do que as mais velhas e exigem maior dosagem por quilograma de peso. Administração por longo prazo não é aconselhável, devendo-se preferir a mínima dose possível.<sup>43</sup> Porém um estudo<sup>44</sup> mostrou que 62,5% das crianças com esofagite erosiva mantiveram remissão por 21 semanas com tratamento de omeprazol, com doses mais altas do que as exigidas para a cicatrização, sendo o fármaco bem tolerado.

Após uso prolongado, a dose deve ser gradualmente reduzida. Em alguns pacientes, a interrupção abrupta do tratamento com IBP pode causar efeito rebote sobre a produção de ácido.<sup>43</sup>

Estudo randomizado, monocego, em paralelo avaliou 50 crianças de 1 a 24 meses de idade, mostrando que *esomeprazol* oral (0,25 - 1 mg/kg) diminuiu a exposição do esôfago ao ácido e foi bem tolerado. A supressão ácida foi relacionada com a dose.<sup>45</sup> Tolia e colaboradores,<sup>46</sup> estudando 109 pacientes - 49% com esofagite erosiva e 51% com esofagite de refluxo, sem erosão - evidenciaram 89% de cura da erosão com tratamento de esomeprazol. Winter e colaboradores<sup>47</sup> compararam esomeprazol (2,5 a 10mg, 1 vez ao dia) *versus* placebo por 4 semanas, depois de as crianças terem melhorado com uso de esomeprazol por 2

semanas. Não houve diferença entre as duas intervenções quanto à cessação do tratamento devido a surgimento de sintomas. Esomeprazol foi bem tolerado.

Estudo de fase I/II, aberto e multicêntrico<sup>48</sup> avaliou 66 crianças com esofagite erosiva confirmada por endoscopia ou sintomas de DRGE ou pH intraesofágico < 4 que receberam *lansoprazol* 15 mg (< 30 kg) ou 30 mg (> 30 kg), uma vez ao dia, por 8 a 12 semanas. Na oitava semana, 78% (21/27 das crianças com esofagite erosiva) mostraram cura endoscópica. No final do estudo, 70% das crianças melhoraram ou não apresentaram mais sintomas de DRGE. Outro ensaio clínico randomizado, duplo-cego, em paralelo e controlado por placebo<sup>49</sup> avaliou *lansoprazol* administrado por 4 semanas a 162 crianças de 1 a 12 meses com sintomas de DRGE. Não foi detectada diferença de eficácia entre *lansoprazol* e placebo. Infecções de trato respiratório ocorreram mais nos que receberam *lansoprazol*.

Em estudo clínico randomizado de 8 semanas de duração, 3 diferentes doses (baixa, média e alta) de suspensão oral (grânulos) de *pantoprazol* foram administradas a 60 crianças de 1 a 5 anos com sintomas de DRGE ou evidência endoscópica de esofagite erosiva ou esofagite histológica por DRGE. Os sintomas de GERD melhoraram e a esofagite erosiva curou na oitava semana. Os efeitos adversos não aumentaram com as doses mais altas.<sup>50</sup>

Em relação às apresentações farmacológicas e custos no Brasil, à guisa de exemplos que podem ser usados em crianças, o único comprimido de *omeprazol* com magnésio tem custo médio de R\$ 110,00 (caixa com 14 comprimidos). *Ranitidina* xarope (15mg/ml) é fabricada por vários laboratórios, a custo em torno de R\$ 15,00 para frasco com 120 ml. A apresentação gotas (40 mg/20 gotas), em frasco com 45 ml, custa em torno de R\$ 24,00.

## Recomendação de condutas

- Crianças menores de 1 ano de idade com sinais e sintomas de RGE devem ser inicialmente tratadas com medidas conservadoras (alimentares e orientações posturais) e avaliadas para possibilidade de alergia à proteína do leite de vaca.
- Crianças menores de 1 ano de idade – com sintomas e sinais de DRGE que não responderam a medidas conservadoras – podem ser tratadas com *ranitidina* (10mg/kg/dia, a cada 12 horas) por 2 semanas, mantendo tratamento por 8 semanas se houver melhora significativa. Atentar para efeitos adversos que podem, erroneamente, induzir aumento da dose. Seu uso deve ser preferido por custo e apresentação farmacológica.
- Crianças menores de 1 ano de idade – com sintomas e sinais de DRGE que não respondem favoravelmente ou retornam com sintomatologia após uso de *ranitidina* – devem ser encaminhadas à consulta especializada.
- Crianças maiores com sinais e sintomas de DRGE devem ser inicialmente tratadas com medidas conservadoras (alimentares e orientações posturais). Se as manifestações clínicas surgiram depois de 1 ano de idade, devem ser investigadas para outra etiologia e/ou encaminhadas à consulta especializada imediatamente.
- Crianças maiores, com sinais e sintomas mais sérios de DRGE que não melhoram com medidas conservadoras, podem fazer teste terapêutico com *omeprazol* (3mg/kg/dia, pela manhã, em jejum) por 2 semanas. Se houver melhora inequívoca, o uso do medicamento pode ser continuado por 6 a 8 semanas, até nova avaliação.
- Crianças maiores com sintomas e sinais de DRGE que não respondem favoravelmente a *omeprazol* ou cuja sintomatologia retorna após cessar seu uso, devem ser encaminhadas à consulta especializada.
- Crianças com esofagite de leve a moderada, documentada por biópsia endoscópica, devem ser tratadas preferencialmente com *omeprazol* por 2 semanas; se houver melhora inequívoca, o medicamento pode ser continuado por três a seis meses, até nova avaliação.
- Crianças com esofagite grave, documentada por biópsia endoscópica, devem ser tratadas com IBP, preferencialmente *omeprazol*, por três a seis meses, em conjunto com as mudanças de estilo de vida.

## Referências bibliográficas

1. Davies I, Burman-Roy S, Murphy MS; Guideline Development Group. Gastro-oesophageal reflux disease in children: NICE guidance. *BMJ* 2015; 350:7703.
2. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 498-547.
3. Lightdale JR, Gremse DA. Section on Gastroenterology Hepatology, and Nutrition Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics* 2013;131:1684-1695.

4. Onyeador N, Paul SP, Sandhu BK, Onyeador N, et al. Paediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2014; 99:190-193.
5. Tighe M, Afzal NA, Bevan A, Hayen A, Munro A, Beattie RM. Pharmacological treatment of children with gastro-oesophageal reflux (Review). *The Cochrane Library* 2014; 11, 1-90.
6. Wenzl TG. Role of diagnostic tests in GERD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53: S4-S6.
7. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. The effect of thickened-feed interventions on gastroesophageal reflux in infants: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Pediatrics* 2008;122:e1268.
8. Borrelli O, Mancini V, Thapar N, Giorgio V, Elawad M, Hill S, et al. Cow's milk challenge increases weakly acidic reflux in children with cow's milk allergy and gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr* 2012;161:476-481.
9. Orenstein SR, McGowan JD. Efficacy of conservative therapy as taught in the primary care setting for symptoms suggesting infant gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 2008;152: 310-314.
10. Vandenplas Y, Veereman-Wauters G, De Greef E, Devreker T, Hauser B, Benninga M, et al. Gastrointestinal manifestation of cow's milk protein allergy or intolerance and gastrointestinal motility. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53:S15-S17.
11. Van der Pol R, Smite M, Benninga MA, van Wijk MP. Non- pharmacological therapies for GERD in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53:S6-S8.
12. Lifschitz C. Thinking outside the box when dealing with patients with GERD and feeding problems. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 358.
13. Karacetin G, Demir T, Erkan T, Cokugras FC, Sonmez BA. Maternal psychopathology and psychomotor development of children with GERD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 380-385.
14. Van der Pol R, Langendam M, Benninga M, Van Wijk M, Tabbers M. Efficacy and safety of histamine-2 receptor antagonists. *JAMA Pediatr* 2014;168: 947-954.
15. Canani RB, Cirillo P, Roggero P, Romano C, Malamisura B, Terrin G, et al. Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics* 2006;117: e817-820.
16. Park CH, Kim EH, Roh YH, Kim HY, Lee SK. The Association between the Use of Proton Pump Inhibitors and the Risk of Hypomagnesemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2014; 11: e112558.
17. Hassall E. Uses and abuses of acid-suppression therapy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: S8-S9.
18. Trikha A, Baillargeon JG, Kuo Y, Tan A, Pierson K, Sharma G, Wilkinson G, Bonds RS. Development of food allergies in patients with Gastroesophageal Reflux Disease treated with gastric acid suppressive medications. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24(6): 582-588.
19. Turco R, Martinelli M, Miele E, Roscetto E, Del Pezzo M, Greco I, Staiano A. Proton pump inhibitors as a risk factor for paediatric *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 31: 754-759.
20. Orenstein SR, Hassall E. Infants and proton pump inhibitors: tribulations, no trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 395-398.
21. Hassall E, Owen D. Long-term use of PPIs in children: we have questions. *Dig Dis Sci* 2008;53:1158-1160.
22. Balistreri WF. The reflex to treat reflux - let's be conservative regarding gastroesophageal reflux (GER). *J Pediatr* 2008; 152: A1.
23. Chen IL, Gao WY, Johnson AP, Niak A, Troiani J, Korvick J, et al. Proton pump inhibitor use in infants: FDA reviewer experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 8-14.
24. Tafuri G, Trotta F, Leufkens HG, Martini N, Sagliocca L, Traversa G. Off-label use of medicines in children: can available evidence avoid useless paediatric trials? The case of proton pump inhibitors for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 209-216.
25. Czinn SJ, Blanchard S. Gastroesophageal reflux disease in neonates and infants: when and how to treat. *Paediatr Drugs* 2013; 15:19-27.
26. Vandenplas Y. Management of paediatric GERD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11:147-157.
27. Hassall E. Talk is cheap, often effective: symptoms in infants often respond to non-pharmacologic measures. *J Pediatr* 2008; 152: 301-303.
28. Craig WR, Hanlon-Dearman A, Sinclair C, Taback S, Moffatt M. Metoclopramide, thickened feedings, and positioning for gastro-oesophageal reflux in children under two years. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 10, 2015 Art. No. CD003502.
29. Karunanayake A, Devanarayana NM, Rajindrajith S, de Silva A. Op-7 Therapeutic Effects Of Domperidone On Abdominal Pain-Predominant Functional Gastrointestinal Disorders: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 61 (4): 511-12.
30. Cresi F, Marinaccio C, Russo MC, Miniero R, Silvestro L. Short-term effect of domperidone on gastroesophageal reflux in newborns assessed by combined intraluminal impedance and pH monitoring. *Journal of Perinatology* 2008; 28:766-770.
31. Pritchard DS, Baber N, Stephenson T. Should domperidone be used for the treatment of gastro-oesophageal reflux in children? Systematic review of randomized controlled trials in children aged 1 month to 11 years old. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59:725-729.

32. Vieira MC, Miyague NI, Van Steen K, Salvatore S, Vandemplas Y. Effects of domperidone on QTc interval in infants. *Acta Paediatr* 2012; 101: 494-496.
33. Ngoenmak T, Treepongkaruna S, Buddharaksa Y, Khositseth A. Effects of Domperidone on QT Interval in Children with Gastroesophageal Reflux Disease. *Pediatrics and Neonatology* 2015 Jun 4. [Epub ahead of print]
34. Clark K, Lam LT, Gibson S, Currow D Effect of ranitidine versus proton pump inhibitors on gastric secretions. *Anaesthesia* 2009; 64: 652-657.
35. Van der Pol RJ, Smits MJ, van Wijk MP, Omari TI, Tabbers MM, Benninga MA. Efficacy of proton-pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Pediatrics* 2011; 127: 925-935.
36. Higginbotham TW. Effectiveness and safety of proton pump inhibitors in infantile gastroesophageal reflux disease *Ann Pharmacother* 2010; 44(3): 572-576.
37. Andersson T, Hassall E, Lundborg P, Shepherd R, Radke M, Marcon M, et al. Pharmacokinetics of orally administered omeprazole in children International Pediatric Omeprazole Pharmacokinetic Group. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3101-3106.
38. Hassall E, Israel D, Shepherd R, Radke M, Dalvåg A, Sköld B, et al., International Pediatric Omeprazole Study Group. Omeprazole for treatment of chronic erosive esophagitis in children: a multicenter study of efficacy, safety, tolerability and dose requirements. *J Pediatr* 2000;137: 800-807.
39. Denis M. McCarthy Adverse effects of proton pump inhibitor drugs: clues and conclusions. *Current Opinion in Gastroenterology* 2010, 26: 624-631.
40. Oderda AMG. Delayed-release oral suspension of omeprazole for the treatment of erosive esophagitis and gastroesophageal reflux disease in pediatric patients: a review. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2010; 3; 17-25.
41. Lundell L, Vieth M, Gibson F, Nagy P, Kahrilas PJ. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 649-663.
42. Pol RJ, Smits MJ, Wijk MP, Omari TI, Tabbers MM, Benninga MA. Efficacy of Proton-Pump Inhibitors in Children with Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review. *Pediatrics* 2011; 127 (5): 925-935.
43. Ward RM, Kearns GL. Proton Pump Inhibitors in Pediatrics: Mechanism of Action, Pharmacokinetics, Pharmacogenetics, and Pharmacodynamics. *Pediatr Drugs* 2013; 15: 119-131.
44. Hassall E, Shepherd R, Koletzko S, Radke M, Henderson C, Lundborg P. Long-term maintenance treatment with omeprazole in children with healed erosive oesophagitis: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 368-379.
45. Omari T, Davidson G, Bondarov P, Nauclér E, Nilsson C, Lundborg P. Pharmacokinetics and Acid-suppressive Effects of Esomeprazole in Infants 1-24 Months Old With Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60 (suppl 1): S2-S8.
46. Tolia V, Youssef NN, Gilger MA, Traxler B, Illueca M. Esomeprazole for the treatment of erosive esophagitis in children: an international, multicenter, randomized, parallel-group, double-blind (for dose) study. *BMC Pediatrics* 2010, 10: 41.
47. Winter H, Gunasekaran T, Tolia V, Gottrand F, Barker PN, Illueca M. Esomeprazole for the treatment of GERD in infants ages 1-11 months. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55:14-20.
48. Tolia V, Ferry G, Gunasekaran T, Huang B, Keith R, Book L. Efficacy of lansoprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: S308-A318.
49. Orenstein SR, Hassall E, Furmaga-Jablonska W, Atkinson S, Raanan M. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessing the efficacy and safety of proton pump inhibitor lansoprazole in infants with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr* 2009; 154 (4): 514-520.
50. Baker R, Tsou VM, Tung J, Baker SS, Li H, Wang W, Rath N, MMaguire MK, Comer GM. Clinical Results from a Randomized, Double-Blind, Dose-Ranging Study of Pantoprazole in Children Aged 1 through 5 Years with Symptomatic Histologic or Erosive Esophagitis. *Clinical Pediatrics (Phila)* 2010; 49 (9): 852-865

© 2015 Organização Pan-americana da Saúde.

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que citada a fonte e não seja para venda ou qualquer fim comercial. Este Boletim é direcionado a gestores, profissionais e usuários do Sistema Único de Saúde - SUS, com linguagem simplificada e fácil compreensão. As opiniões expressas no documento por autores denominados são de sua inteira responsabilidade.

*Elaboração, distribuição e informações:*

Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) no Brasil  
Setor de Embaixadas Norte, lote 19.  
CEP: 70.800-400 – Brasília, DF – Brasil.  
E-mail: comunicacaoopasbrasil@paho.org  
Internet: www.paho.org/bra

ISBN: 978-85-7967-108-1 Coleção completa.

*Coordenação editorial:*

Felipe Dias Carvalho e Lenita Wannmacher.

*Revisão técnica:*

Lenita Wannmacher e Helaine Carneiro Capucho

*Projeto gráfico, revisão textual e diagramação:*

All Type Assessoria Editorial Ltda.



Organização  
Pan-Americana  
da Saúde



Organização  
Mundial da Saúde  
ESCRITÓRIO REGIONAL PARA AS  
Américas