



ARTIGO DE REVISÃO

## Gastroesophageal reflux disease: exaggerations, evidence and clinical practice<sup>☆</sup>

Cristina Targa Ferreira<sup>a,b,c,\*</sup>, Elisa de Carvalho<sup>d,e,f,g</sup>, Vera Lucia Sdepanian<sup>c,h</sup>,  
Mauro Batista de Moraes<sup>c,h,i</sup>, Mário César Vieira<sup>c,j,k</sup> e Luciana Rodrigues Silva<sup>c,l,m</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Gastroenterologia Pediátrica, Hospital da Criança Santo Antônio, Complexo Hospitalar Santa Casa, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>b</sup> Departamento de Pediatria, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>c</sup> Departamento de Gastroenterologia, Sociedade Brasileira de Pediatria, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>d</sup> Unidade de Pediatria do Hospital de Base do Distrito Federal, DF, Brasil

<sup>e</sup> Hospital da Criança de Brasília, DF, Brasil

<sup>f</sup> Centro Universitário de Brasília, DF, Brasil

<sup>g</sup> Departamento de Pediatria e Gastroenterologia, Sociedade Brasileira de Pediatria, Brasília, DF, Brasil

<sup>h</sup> Departamento de Pediatria, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>i</sup> Clínica de Especialidades Pediátricas, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

<sup>j</sup> Departamento de Pediatria, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

<sup>k</sup> Serviço de Gastroenterologia Pediátrica, Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, PR, Brasil

<sup>l</sup> Serviço de Gastroenterologia Pediátrica e Hepatologia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil

<sup>m</sup> Academia Brasileira de Pediatria, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Recebido em 31 de janeiro de 2013; aceito em 23 de maio de 2013

### KEYWORDS

Gastroesophageal reflux disease;  
Gastroesophageal reflux;  
Proton pump inhibitors;  
Proton pump inhibitors/therapeutic use;  
Infant;  
Child

### Abstract

**Objective:** there are many questions and little evidence regarding the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD) in children. The association between GERD and cow's milk protein allergy (CMPA), overuse of abdominal ultrasonography for the diagnosis of GERD, and excessive pharmacological treatment, especially proton-pump inhibitors (PPIs) are some aspects that need clarification. This review aimed to establish the current scientific evidence for the diagnosis and treatment of GERD in children.

**Data source:** a search was conducted in the MEDLINE, PubMed, LILACS, SciELO, and Cochrane Library electronic databases, using the following keywords: gastroesophageal reflux; gastroesophageal reflux disease; proton-pump inhibitors; and prokinetics; in different age groups of the pediatric age range; up to May of 2013.

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.05.009>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Ferreira CT, Carvalho E, Sdepanian VL, Moraes MB, Vieira MC, Silva LR. Gastroesophageal reflux disease: exaggerations, evidence and clinical practice. J Pediatr (Rio J). 2014;90:105-18.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [cristinatarga@terra.com.br](mailto:cristinatarga@terra.com.br) (C.T. Ferreira).

*Data synthesis:* abdominal ultrasonography should not be recommended to investigate gastroesophageal reflux (GER). Simultaneous treatment of GERD and CMPA often results in unnecessary use of medication or elimination diet. There is insufficient evidence for the prescription of prokinetics to all patients with GER/GERD. There is little evidence to support acid suppression in the first year of life, to treat nonspecific symptoms suggestive of GERD. Conservative treatment has many benefits and with low cost and no side-effects.

*Conclusions:* there have been few randomized controlled trials that assessed the management of GERD in children and no examination can be considered the gold standard for GERD diagnosis. For these reasons, there are exaggerations in the diagnosis and treatment of this disease, which need to be corrected.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](#)

## PALAVRAS-CHAVE

Doença do refluxo gastroesofágico;  
Refluxo gastroesofágico;  
Inibidores de bomba de prótons;  
Inibidores da bombade prótons/uso terapêutico;  
Lactente;  
Criança

## Doença do refluxo gastroesofágico: exageros, evidências e a prática clínica

### Resumo

*Objetivo:* há muitas dúvidas e poucas evidências para o diagnóstico e tratamento da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) na criança. A relação entre a DRGE e a alergia às proteínas do leite de vaca (APLV), o uso exagerado da ultrassonografia abdominal para diagnóstico da DRGE e o excesso de medicamentos, especialmente dos inibidores de bomba de prótons (IBP), são alguns aspectos que necessitam esclarecimentos. Esta revisão tem como objetivo estabelecer as evidências científicas atuais para o diagnóstico e tratamento da DRGE em pediatria.

*Fontes dos dados:* foram pesquisadas nas bases de dados eletrônicos do Medline, Pubmed, Lilacs, Cochrane Library e Scielo, nas diferentes faixas etárias da pediatria, até maio de 2013, as seguintes palavras-chave: refluxo gastroesofágico, doença do refluxo gastroesofágico, inibidores da bomba de prótons e procinéticos.

*Síntese dos dados:* a ultrassonografia de abdome não deve ser recomendada para pesquisa de refluxo gastroesofágico (RGE). O tratamento simultâneo da DRGE e da APLV induz, muitas vezes, ao uso desnecessário de medicação ou dieta de exclusão. Não existem evidências suficientes para prescrição de procinéticos em todos os portadores de RGE/DRGE. Poucas evidências fornecem suporte para a supressão ácida, no primeiro ano de vida, para tratamento de sintomas inespecíficos, sugestivos de DRGE. O tratamento conservador traz muitos benefícios e poucos gastos, sem efeitos colaterais.

*Conclusões:* existem poucos estudos controlados e randomizados que avaliam a DRGE na criança e nenhum exame pode considerado padrão-ouro para o seu diagnóstico. Por esses motivos, ocorrem exageros no diagnóstico e no tratamento dessa doença, e que necessitam ser corrigidos.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](#)

## Introdução

O refluxo gastroesofágico (RGE) é a condição que mais comumente acomete o esôfago, sendo uma das queixas mais frequentes em consultórios de Pediatria e de Gastroenterologia Pediátrica.<sup>1-3</sup>

De acordo com as últimas diretrizes da NASPGHAN (*North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) e ESPGHAN (*European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*), publicadas em 2009, o RGE consiste na passagem do conteúdo gástrico para o esôfago, com ou sem regurgitação e/ou vômito.<sup>1</sup> É um processo considerado normal, fisiológico, que ocorre várias vezes ao dia em lactentes, crianças, adolescentes e adultos, quando ocasiona poucos ou nenhum sintoma.<sup>1</sup> Por outro lado, pode representar uma doença (doença do refluxo gastroesofágico - DRGE) quando causa

sintomas ou complicações, que se associam à morbidade importante.<sup>1,3</sup> Esses conceitos foram recentemente reforçados, em abril de 2013, por um novo *guideline*, que enfatiza importantes conceitos para o pediatra geral.<sup>3</sup>

A variabilidade das manifestações clínicas e do curso evolutivo, associada à falta de uma classificação que permita categorizar os pacientes e à carência de exames diagnósticos específicos, gera muita confusão em relação à abordagem diagnóstica e terapêutica do RGE e da DRGE em crianças. Por essa razão, é de fundamental importância, para a orientação adequada desses pacientes, a definição de conceitos básicos como o de RGE e o de DRGE, a compreensão dos diversos métodos diagnósticos e o conhecimento das diferentes opções terapêuticas. Especialmente porque os pais, comumente, procuram assistência pediátrica, pois a maioria dos lactentes regurgita nos primeiros meses de vida, sem que isso signifique que eles sejam portadores da DRGE.<sup>2-4</sup>

O diagnóstico de DRGE é primariamente clínico. Apesar da ampla gama de exames diagnósticos disponíveis, nenhum deles é considerado padrão-ouro.<sup>1,3,4</sup> Em lactentes, com sintomas leves e nenhum sinal de alerta, a terapêutica farmacológica é desnecessária. Esses lactentes são considerados “vomitadores felizes” e, por isso, não necessitam de tratamento medicamentoso. Em lactentes e crianças menores com sintomas de DRGE, a terapia não farmacológica pode ser a opção de escolha, devido à falta de medicamentos com eficácia comprovada.<sup>3</sup> Em crianças maiores e adolescentes, nos quais os sintomas são mais claros e específicos, o tratamento farmacológico é mais frequentemente utilizado.<sup>1</sup>

O objetivo desta revisão é estabelecer o que existe de evidências na literatura científica, à luz dos conhecimentos atuais, sobre diagnóstico e tratamento da DRGE.

## Exames diagnósticos: aplicação clínica

Como o RGE é fisiológico e ocorre diariamente em todas as crianças, lactentes, adolescentes e adultos, torna-se difícil, em algumas situações, diferenciar este processo da condição patológica, a DRGE.<sup>1,5</sup>

Os exames complementares, muitas vezes, não esclarecem se o RGE é fisiológico ou patológico, pois, para determinados métodos diagnósticos, ainda não existem padrões bem estabelecidos para o diagnóstico da DRGE. De modo importante, a detecção do refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago, em um exame, não significa, necessariamente, que o paciente seja portador de DRGE. Por isso, é fundamental levar em consideração a história clínica e o exame físico. Segundo o último consenso, a história é suficiente para firmar o diagnóstico nas crianças maiores e nos adolescentes, que apresentam sintomas mais específicos para DRGE, enquanto nos lactentes os sintomas são muito inespecíficos, como choro, irritabilidade e recusa alimentar, não sendo suficientes para diagnosticar ou prever a resposta à terapia.<sup>1</sup>

Existe um grupo de pacientes pediátricos que possui um maior risco de apresentar doença do refluxo, enfermidade crônica mais grave, e suas complicações, que são os neuropatas, as crianças com sobrepeso e obesidade, os portadores de síndromes genéticas, de atresia de esôfago operada, de doença pulmonar crônica e os prematuros.<sup>1,3</sup>

Através dos exames complementares, procura-se: documentar a presença de RGE ou de suas complicações, estabelecer uma relação entre o RGE e os sintomas, avaliar a eficácia do tratamento, além de excluir outras condições. Como nenhum método diagnóstico pode responder a todas essas questões, para a adequada avaliação do paciente, é fundamental que se compreenda as capacidades e as limitações de cada um dos exames diagnósticos, discutidos a seguir, para evitar submeter os pacientes a testes invasivos, caros e inapropriados.<sup>1,5,6</sup>

## Radiografia contrastada de esôfago, estômago e duodeno (RxEED)

O RxEED é um exame de baixo custo e de fácil execução, mas inadequado para diagnóstico de DRGE.<sup>1</sup> Avalia apenas o RGE pós-prandial imediato, não tendo a capacidade de

quantificar os episódios de refluxo.<sup>2</sup> Assim, não se justifica seu uso de rotina para o diagnóstico da DRGE.<sup>1,4</sup> Seu principal papel é fazer a avaliação anatômica do trato digestório alto,<sup>4</sup> devendo ser solicitado, com este objetivo, em pacientes selecionados.

## Cintilografia gastroesofágica

Como o RxEED, a cintilografia gastroesofágica avalia apenas o RGE pós-prandial imediato. Suas vantagens são: identificar o RGE mesmo após dieta com pH neutro, avaliar o esvaziamento gástrico e detectar a aspiração pulmonar.<sup>4</sup> Entretanto, a detecção de esvaziamento gástrico lento não confirma o diagnóstico de DRGE, e deve ser pesquisado apenas em pacientes com clínica de retenção gástrica. Além disso, um teste normal não exclui a possibilidade de aspiração pulmonar. Assim, esse exame também não deve ser solicitado como rotina para avaliação da DRGE, em lactentes e crianças.<sup>1,4</sup>

## Ultrassonografia (US) esofagogástrica

A US esofagogástrica não é recomendada para avaliação clínica de rotina da DRGE, tanto no lactente como na criança maior, de acordo com as recomendações do consenso.<sup>1</sup> Quando se comparam os resultados da US esofagogástrica com os da pHmetria esofágica de 24 horas, a sensibilidade é de 95%, mas a especificidade é de apenas 11% para o diagnóstico da DRGE, não havendo correlação entre a frequência de refluxo, detectada pela US com doppler a cores, e o índice de refluxo, detectado pela pHmetria.<sup>7</sup> A ultrassonografia esofagogástrica tem papel importante no diagnóstico diferencial com a estenose hipertrófica de piloro, pois esta condição pode ser diagnosticada por meio do exame ultrassonográfico.<sup>1</sup>

Recentemente, Savino et al.<sup>8</sup> publicaram um artigo sobre US para o diagnóstico de DRGE em pediatria. No estudo, estabelecem que as funções desse exame na avaliação da DRGE são: avaliar outras causas de sintomas, como vômitos, que não a DRGE; e mensurar o comprimento do esôfago abdominal, o diâmetro do esôfago, a espessura da parede esofágica e o ângulo de Hiss, fornecendo dados anatômicos e funcionais.<sup>8</sup> No entanto, os autores enfatizam a necessidade de definir critérios diagnósticos, da uniformização dos exames e das medidas referidas.<sup>8</sup>

O que se vê, atualmente, na prática clínica, é que a US esofagogástrica informa sobre a presença e o número de episódios de RGE durante o exame. Essa informação não acrescenta nada à investigação, pois o refluxo pode ser fisiológico, com o estômago cheio e em posição supina, após a alimentação da criança. Portanto, a US, da maneira como vem sendo utilizada, não diferencia RGE de DRGE, não auxiliando no dia a dia do pediatra e do gastroenterologista. No momento atual, portanto, não há lugar para a US como um teste diagnóstico de rotina para a DRGE na faixa etária pediátrica.<sup>1,5</sup>

## pHmetria esofágica

As grandes vantagens da pHmetria são: avaliar o paciente em condições mais fisiológicas e por longos períodos, quantificar o RGE e correlacionar os episódios de refluxo com os

sinais e sintomas.<sup>9</sup> A sua principal limitação é não detectar episódios de refluxo não ácidos ou fracamente ácidos.<sup>1,10,11</sup> Assim, especialmente em lactentes, com dieta exclusiva ou predominantemente láctea, o RGE pós-prandial pode não ser detectado, pela neutralização do refluxo ácido provocado pelo leite.

Segundo a Sociedade Norte-Americana de Gastroenterologia Pediátrica, nas suas diretrizes mais antigas, a pHmetria deve ser realizada apenas nas situações em que proporciona alterações no diagnóstico, no tratamento ou no prognóstico do paciente em questão.<sup>9</sup> Neste contexto, as principais indicações da pesquisa de RGE por meio da pHmetria continuam sendo: avaliação de sintomas atípicos ou extradigestivos da DRGE, pesquisa de RGE oculto, avaliação da resposta ao tratamento clínico em pacientes portadores de esôfago de Barrett ou de DRGE de difícil controle, além de avaliação pré e pós-operatória do paciente com DRGE.<sup>4,9,11</sup> Quando os sintomas são típicos ou o paciente já apresenta algum exame que comprove a DRGE, como a presença de esofagite de refluxo pela endoscopia digestiva alta, a pHmetria não é indicada.

A pHmetria representa uma medida quantitativa válida da exposição ácida do esôfago, com valores de referência bem estabelecidos.<sup>1,3</sup> Entretanto, a gravidade do refluxo ácido não se correlaciona consistentemente com a gravidade dos sintomas e nem com complicações demonstráveis.<sup>1</sup>

### Impedanciometria esofágica intraluminal

Esse é um novo método que detecta o movimento retrógrado de fluidos, de sólidos e de ar no esôfago, para qualquer nível, em qualquer quantidade, independentemente do pH, ou seja, das características físicas ou químicas, pois mede as alterações de resistência elétrica e é realizado com múltiplos canais. Por isso, essa nova técnica poderá ter maior valor do que a pHmetria para monitorar a quantidade e a qualidade do material refluído.<sup>1,5,12</sup>

Atualmente, ela é sempre utilizada em conjunto com a monitorização do pH, chamada pH-impedanciometria ou pH-MII (*Multichannel intraluminal impedance*).<sup>12,13</sup> A pH-MII é superior à monitorização do pH isolada para avaliar a relação temporal entre sintomas e RGE.<sup>1</sup> As duas técnicas realizadas em conjunto proporcionam medidas úteis, mas que ainda não estão bem determinadas.<sup>1</sup>

### Manometria esofágica

A manometria esofágica avalia a motilidade do esôfago, estando indicada naqueles pacientes que apresentam quadro sugestivo de dismotilidade esofágica, cujos principais sintomas são a disfagia e a odinofagia.<sup>1</sup> Pode ser útil nos pacientes que não responderam à supressão ácida e que têm endoscopia negativa, no sentido de buscar uma possível alteração da motilidade, como a acalásia ou outras que mimetizam a DRGE.<sup>1</sup> Pode também ser utilizada para localizar o esfíncter esofágico inferior (EEI), na pHmetria.

### Endoscopia digestiva alta com biópsia

A endoscopia digestiva alta permite a avaliação macroscópica da mucosa esofágica e a coleta de material para estu-

do histopatológico.<sup>1,3</sup> Sendo assim, possibilita o diagnóstico das complicações esofágicas da DRGE (esofagite, estenose péptica ou esôfago de Barrett), tão importantes para a orientação da terapêutica adequada e do prognóstico do paciente.<sup>1-3,5</sup> Apresenta, também, papel fundamental no diagnóstico diferencial com outras doenças pépticas e não pépticas, como a esofagite eosinofílica (EoE), a esofagite fúngica, a úlcera duodenal, a gastrite por *H. pylori*, a gastroenteropatia eosinofílica, as máis-formações e neoplasias, capazes de produzir sintomas semelhantes aos da DRGE.<sup>1</sup>

Atualmente, define-se esofagite de refluxo como a presença de lesões de mucosa visíveis na endoscopia, no esôfago ou imediatamente acima da junção esofagogástrica.<sup>1</sup> O eritema da mucosa esofágica e a linha Z irregular não são sensíveis o suficiente para diagnosticar esofagite de refluxo. Da mesma forma, os achados histológicos de eosinofilia leve, alongamento das papilas, hiperplasia da camada basal e dilatação dos espaços intercelulares (espongiose) não são adequados para fazer diagnóstico de esofagite de refluxo.<sup>1</sup> Constituem apenas alterações reativas inespecíficas, que podem ser encontradas em outros tipos de esofagites ou até em indivíduos normais.<sup>1</sup> Ainda que não se valorize mais a esofagite de refluxo apenas histológica, as biópsias endoscópicas são fundamentais, nesse grupo de pacientes, para diagnóstico diferencial com outras doenças, como a EoE.

Deve-se também considerar que a ausência de esofagite na endoscopia não exclui a DRGE, pois alguns pacientes apresentam a doença do refluxo endoscópico-negativa (*NERD - non-erosive reflux disease*).

### Teste terapêutico empírico com supressão ácida

As crianças maiores e os adolescentes com sintomas típicos de DRGE, sem sinais de alerta, podem ser submetidos a um teste empírico terapêutico com fármacos inibidores da bomba de prótons (IBP), durante quatro semanas, podendo estender esse tempo para 12 semanas, se houver melhora clínica.<sup>1</sup> Os sintomas típicos são: azia; dor epigástrica em queimação; tosse crônica, principalmente relacionada à alimentação; náuseas e regurgitações; dor torácica; e dispepsia. Entretanto, a melhora sintomática não comprova a DRGE, pois os sintomas podem responder a placebo ou melhorar espontaneamente. O tempo de resposta também é discutível e variável de paciente para paciente. Os sinais de alerta que devem ser investigados são sangramento, emagrecimento, anemia crônica, astenia e prostração. Não há evidências para indicar um teste terapêutico em crianças menores, nas quais os sintomas são bem menos específicos.<sup>1</sup>

### DRGE e a alergia à proteína do leite de vaca (APLV)

A DRGE e a APLV são condições comuns na faixa etária pediátrica, especificamente no lactente.<sup>14</sup> Existe, atualmente, um grande número de crianças, no primeiro ano de vida, que são tratadas, concomitantemente, para DRGE e APLV. Existe um subgrupo de lactentes pequenos, em geral menores de seis meses, que são portadores de APLV e se manifestam com vômitos e regurgitações, indistinguível de RGE. Nesses, a retirada do leite de vaca da sua dieta ou da



dieta da mãe pode melhorar os vômitos substancialmente. E pode piorar quando o leite é reintroduzido.<sup>1</sup>

As duas condições são de difícil diagnóstico, pois não existem exames comprobatórios, e podem ser confundidas com muitas outras condições, desde fome, problemas na relação mãe-bebê, refluxo fisiológico, problemas de adaptação do sistema digestivo, principalmente em lactentes, cujos sintomas são inespecíficos, como choro, irritabilidade e dificuldade para dormir. O tratamento das duas condições, simultaneamente, faz com que, muitas vezes, haja exageros, utilizando-se medicação desnecessária ou prescrevendo-se dieta de exclusão em lactentes que não necessitam disso.

Vários estudos apoiam a hipótese de que há uma relação causal entre as duas condições, sugerindo que existe um subgrupo de lactentes em que a DRGE é atribuível à APLV.<sup>14-19</sup> O debate é a consequência lógica do fato de que as duas condições carecem de exames diagnósticos.<sup>14</sup> Por esse motivo, o consenso da NASPGHAN/ESPGHAN<sup>1</sup> sobre DRGE aconselha a fazer um teste terapêutico de duas a quatro semanas com fórmula extensamente hidrolisada ou com fórmula de aminoácidos e, para os lactentes que são amamentados no seio, com uma dieta materna sem leite de vaca e derivados.<sup>1</sup> Excluir-se-ia então, nesses casos, a possibilidade de DRGE causada pela APLV, sem usar medicações não necessárias para a DRGE. Por outro lado, o consenso recente de diagnóstico e tratamento de alergia alimentar da ESPGHAN diz que há dados insuficientes para afirmar que o RGE possa ser a única manifestação de APLV em lactentes amamentados no seio materno.<sup>20</sup> Esse mesmo consenso, entretanto, coloca vômitos e regurgitações como sintomas possíveis de APLV e recomenda fazer dieta de exclusão para a mãe.<sup>20</sup>

Embora já tenha sido estimado que a prevalência de DRGE atribuível à APLV seja tão alta quanto 56%, tal associação não está comprovada cientificamente.<sup>14-17</sup> Há vários estudos, não controlados, com metodologias muito variadas, dirigidos a esclarecer a relação entre DRGE e APLV (tabela 1).<sup>18,19</sup> Mas, até os dias atuais, essa relação ainda é obscura e há muitos pontos a esclarecer.

Recentemente, Borrelli et al.<sup>15</sup> avaliaram um grupo de lactentes com APLV e suspeita de DRGE (17 crianças, com média de idade de 14 meses), com 48 horas de pH-impedanciometria com múltiplos canais. Nas primeiras 24 horas, com dieta de exclusão de leite de vaca (fórmula aminoácidos, que já vinham recebendo anteriormente para tratar a APLV); nas 24 horas subsequentes, após desencadeamento com leite de vaca (fórmula de leite de vaca, com osmolaridade e componentes outros que não a proteína, semelhantes à fórmula de aminoácidos). Estes autores observaram que, nos lactentes com APLV e suspeita de DRGE, a exposição ao leite de vaca aumentou o número de episódios de refluxo fracamente ácidos, identificando um subgrupo de pacientes com RGE induzido por alérgenos.<sup>15</sup> Assim, indicam a pH-impedanciometria como exame diagnóstico para alguns casos de lactentes com DRGE e APLV.<sup>15</sup> Esses dados não estão completamente confirmados e devem ser olhados com cautela, pois ainda necessitam confirmação.

Os mecanismos pelos quais a APLV induz o RGE ainda são pouco conhecidos.<sup>15</sup> Dados em modelos animais mostram alterações neurais da motilidade gastrointestinal secundárias às reações de hipersensibilidade imediata, induzindo retardo no esvaziamento gástrico e alterações da secreção

gástrica ácida.<sup>21</sup> Outros estudos demonstraram alterações da atividade mioelétrica gástrica em pacientes atópicos, quando expostos ao leite de vaca.<sup>22,23</sup> Essas alterações ocorreriam por ativação e degranulação de mastócitos e eosinófilos, provocando liberação de citocinas e ativação de receptores nas fibras nervosas da mucosa do trato digestório, que provocariam alterações contráteis e de motilidade, desencadeando um refluxo secundário à exposição ao antígeno.<sup>14,15,21-23</sup>

Emerenziani e Sifrim,<sup>24</sup> avaliando o esvaziamento gástrico e a pH-impedanciometria de alguns pacientes, observaram que, quanto mais lento o esvaziamento gástrico, maior o pH e a extensão proximal dos episódios de refluxo. Já está bem estabelecido que episódios de refluxo não ácido ocorrem durante a alimentação e nas primeiras horas dos períodos pós-prandiais.<sup>15,23</sup> Por isso, Borrelli et al.<sup>15</sup> especulam que as interações neuroimunes, induzidas durante o desencadeamento com leite de vaca, suprimem a produção ácida gástrica e alteram a atividade motora do estômago, que retarda o esvaziamento gástrico e aumenta os relaxamentos transitórios do esfíncter esofágico inferior, resultando em um aumento no número de episódios de refluxo fracamente ácidos. Esta é uma teoria que necessita de comprovação. Poderia ser a explicação de como a APLV causa RGE, mas isso não é ainda comprovado.

De qualquer maneira, como esses exames ainda são de alto custo e baixa disponibilidade, além de invasivos para os lactentes pequenos, provavelmente o mais prático no dia a dia do consultório, quando há dúvidas, é fazer um teste terapêutico com dieta de exclusão de leite de vaca e derivados por duas a quatro semanas, nos lactentes com DRGE em que se suspeita de APLV.

Há outro ponto importante nessa discussão que são as fórmulas alimentares disponíveis. A adição de nucleotídeos, LC-PUFAS, pré e probióticos tem sido apresentada com o apelo de melhorar a imunidade e diminuir os distúrbios gastrointestinais, entre eles a alergia alimentar e os distúrbios de motilidade, como RGE e constipação. Se o benefício teórico difundido pelas companhias farmacêuticas for real, deverá resultar em benefício clínico, diminuindo a prevalência dessas frequentes queixas gastrointestinais; no entanto, ainda faltam estudos que corroborem esses efeitos.<sup>14</sup> Mas, nos dias atuais, os consensos da ESPGHAN e da Academia Americana de Pediatria dizem que não há apoio científico suficiente para colocar esses aditivos de maneira rotineira nas fórmulas infantis.<sup>25</sup>

Os estudos que discutem a possível relação entre DRGE e APLV se encontram na tabela 1.<sup>15,17-19,22,26-31</sup>

## Tratamento da DRGE

Os objetivos principais da terapia são a promoção do crescimento e do ganho de peso adequados, o alívio dos sintomas, a cicatrização das lesões teciduais, a prevenção da recorrência destas e das complicações associadas à DRGE.

Em primeiro lugar, devem-se diferenciar as crianças portadoras de RGE fisiológico daquelas com DRGE. Nas crianças menores, a DRGE resolve-se, na grande maioria das vezes, com o crescimento e o desenvolvimento da criança. A resolução espontânea é frequente e o curso, em geral, é benigno, sendo baixa a incidência de complicações. Dessa forma, nesse grupo, o tratamento clínico, com medidas anti-DRGE,

**Tabela 1** Estudos de relação entre DRGE e APLV

| Autor/ano/país   | Metodologia  | Resultados  | Observações   |
|--|--|---|---|
| Cavataio F et al. <sup>18</sup><br>Cavataio F et al. <sup>19</sup><br>Itália | pHmetria para distinguir DRGE primária e DRGE secundária à APLV  | Sugere que um padrão de pH fásico específico ocorre nas APLV - lenta e progressiva diminuição do pH após desencadeamento com leite                          | Outros estudos não reproduziram esses achados   |
| Ravelli AM et al. <sup>22</sup><br>Itália                                    | Eletrogastrografia e tomografia por impedância elétrica para estudar lactentes com DRGE e com APLV   | Diferença significativa entre os parâmetros dos lactentes com DRGE (igual aos controles) e com APLV (disritmia gástrica e retardo do esvaziamento gástrico) | Os pacientes com APLV têm alterações de motilidade que induzem a DRGE. Este estudo separou os pacientes em 2 grupos e avaliou as diferenças (DRGE × APLV) |
| Garzi A et al. <sup>26</sup><br>Itália                                       | Ultrassonografia para estudar o esvaziamento gástrico de lactentes com DRGE e APLV - e 10 controles normais - com fórmula e com hidrolisado proteico | Melhora do esvaziamento gástrico com fórmula hidrolisada nos pacientes com DRGE e APLV  | Todos os pacientes com DRGE e APLV apresentavam retardo no esvaziamento gástrico  |
| Nielsen et al. <sup>17</sup>   | 48 horas pHmetria e endoscopia<br>Dia 1 - dieta de eliminação<br>Dia 2 - desencadeamento   | Sem diferença nos parâmetros de refluxo na pHmetria, mas observada uma associação entre DRGE e APLV   | Inabilidade da pHmetria de detectar episódios de refluxo não-ácido, principalmente em lactentes que mamam frequentemente                                  |
| Nielsen et al. <sup>27</sup>   | Análise das biópsias do TGI alto - ver se havia um padrão inflamatório diferente nos pacientes com DRGE secundária à APLV                            | Histologia não identificou o grupo com DRGE por APLV  | Crianças grandes com uma média de idade de 7, 8 anos  |
| Semeniuk J et al. <sup>28</sup><br>Polônia                                   | Manometria esofágica em pacientes com DRGE primária e secundária à APLV  | Não houve diferenças nos dois grupos  |   |
| Semeniuk J et al. <sup>29</sup><br>Polônia                                   | Endoscopia em pacientes com DRGE primária (grupo 1) e secundária à APLV (grupo 2)  | Esofagite de vários graus em 33% no grupo 1 e em 47% no grupo 2   |   |
| Semeniuk J et al. <sup>30</sup><br>Polônia                                   | Medida da gastrina sérica na DRGE e na DRGE associada à APLV   | Concentrações séricas foram iguais na DRGE primária e secundária  |   |
| Farahmand F et al. <sup>31</sup>   | Pacientes com DRGE receberam omeprazol. Os que não responderam fizeram dieta de exclusão   | Um terço dos pacientes com DRGE responderam à dieta de exclusão de leite e derivados  | Estudo clínico  |
| Borrelli O et al. <sup>15</sup><br>Itália/RU                                 | 48 horas pHmetria-MII<br>Dia 1 - fórmula de aminoácidos<br>Dia 2 - desencadeamento com leite de vaca   | O número total de episódios de refluxo e de episódios fracamente ácidos aumentou no desencadeamento   | Concluem que a pHmetria não mostrou nos estudos anteriores, pois o que mais ocorre são os episódios de refluxo fracamente ácidos, pós-prandiais           |

APLV, alergia às proteínas do leite de vaca; DRGE, doença do refluxo gastroesofágico; TGI, trato gastrointestinal.

modificações na dieta e, mais raramente, farmacoterapia resultam na resolução do problema. Poucas são as crianças de baixa idade que desenvolvem quadros mais graves de aspiração pulmonar, cianose e distúrbios de deglutição, sobretudo os prematuros e portadores de paralisia cerebral. De modo diferente, nas crianças maiores, assim como nos adultos, a DRGE apresenta, muitas vezes, curso crônico

e recidivante, podendo evoluir para complicações. Pode haver também resolução espontânea nesse grupo.<sup>3,6</sup>

A decisão de tratar a DRGE é influenciada pela probabilidade de se evitar as consequências negativas para a criança. O tratamento deve ser instituído de maneira progressiva, passo a passo, iniciando-se com medidas gerais e alterações nos hábitos de vida, passando por terapias medicamentoso-

sas e terminando muitas vezes em técnicas endoscópicas ou cirúrgicas, mais invasivas.<sup>6</sup> É sempre indispensável, na consulta inicial, demonstrar para os pais porque ocorre o RGE e a DRGE, tranquilizando-os e orientando-os adequadamente, além de acompanhar de perto a evolução do quadro de modo periódico. Cursos prolongados ou repetidos de tratamentos medicamentosos não devem ser prescritos anteriormente à confirmação diagnóstica.<sup>1</sup>

### Tratamento conservador (não medicamentoso)

A orientação aos pais e o suporte à família são medidas necessárias, principalmente nos lactentes pequenos que vomitam e que crescem adequadamente.<sup>1</sup> Preconizadas para todos os portadores de RGE e de DRGE, independentemente da gravidade, as mudanças dos hábitos de vida em pediatria incluem: não usar roupas apertadas; sugerir a troca das fraldas antes das mamadas; evitar o uso de fármacos que exacerbam o RGE; orientar infusões lentas, nas crianças com sondas nasogástricas; evitar o tabagismo (ativo ou passivo), pois a exposição ao tabaco induz o relaxamento do EEI, aumenta os índices de asma, pneumonia, apneia e da síndrome de morte súbita; além das orientações dietéticas e da postura anti-RGE,<sup>4</sup> discutidas em detalhes a seguir.

### Orientações dietéticas

Em adolescentes, as refeições volumosas e altamente calóricas devem ser evitadas. Os alimentos gordurosos não são recomendados, pois podem tornar mais lento o esvaziamento gástrico, além de diminuir a pressão do EEI.<sup>1,4</sup> Alguns alimentos, como chocolates, refrigerantes, chá e café, não são aconselháveis. Não comer algumas horas antes de dormir é uma medida simples e sem controvérsias, a não ser que haja desnutrição importante. Não existem evidências, em crianças maiores, que apoiem a eliminação de rotina de certos alimentos para o tratamento da DRGE,<sup>1</sup> como a das frutas ácidas. A recomendação de refeições menores e mais frequentes baseia-se na correlação provável entre o volume gástrico e o índice de refluxo. Todavia, esse hábito aumenta a frequência dos períodos pós-prandiais, momento que se associa a maior número de episódios de RGE fracamente ou não ácidos.<sup>15</sup>

Quanto ao espessamento da dieta, os estudos de pHmetria e cintilografia gastroesofágica demonstram que essa não é uma medida anti-RGE eficaz, embora diminua o volume e a frequência das regurgitações e dos vômitos.<sup>1</sup> Por isso, reduz o choro e aumenta a ingestão calórica. Por outro lado, a ingestão excessiva de calorias é um problema potencial do espessamento da dieta.<sup>1,3</sup> O seu efeito terapêutico não está determinado nos pacientes com RGE que não apresentam vômitos ou regurgitações.<sup>3</sup> As fórmulas AR (anti-regurgitação e não anti-RGE) podem diminuir a regurgitação visível, mas não resultam em diminuição mensurável na frequência dos episódios de refluxo.<sup>1</sup> Uma meta-análise mostrou que as fórmulas espessadas são apenas moderadamente eficazes no tratamento do RGE fisiológico, em crianças saudáveis.<sup>32</sup>

### Orientações de postura

A posição prona é, comprovadamente, a postura anti-RGE mais eficaz.<sup>3</sup> No entanto, sua relação com a morte súbi-

ta no lactente, assim como os decúbitos laterais, geraram muitas controvérsias quanto à melhor postura anti-RGE.<sup>1,3</sup> Atualmente, recomenda-se, para os lactentes normais ou para os portadores de DRGE, posição supina para dormir, pois o risco de morte súbita é mais importante do que o benefício ocasionado pela posição anti-RGE.<sup>1,3</sup> A elevação da cabeceira da cama já foi recomendada, apesar de não ter se mostrado benéfica em estudos controlados.<sup>1,4</sup> A posição sentada ou semi-sentada para crianças abaixo de um ano também não se mostrou uma medida anti-RGE eficaz, devido ao tônus muscular dos lactentes.<sup>33</sup>

Para os adolescentes, assim como para os adultos, é provável que a melhor posição seja o decúbito lateral esquerdo, com a cabeceira elevada.<sup>1,3</sup>

### Tratamento medicamentoso

De maneira geral, não se deve tratar o RGE fisiológico com medicamentos, mas somente os casos em que fica evidenciada a presença da DRGE. O tratamento farmacológico se direciona, primariamente, à supressão ácida. Os inibidores de bomba de prótons (IBP) e os antagonistas do receptor H<sub>2</sub> da histamina efetivamente aumentam o pH gástrico e previnem o refluxo ácido que é lesivo para a mucosa esofágica. Entretanto, atualmente, os refluxos fracamente ou não ácidos são sabidamente frequentes e causadores de sintomas.<sup>14,15</sup>

Não existe um algoritmo estabelecido para o tratamento da DRGE em crianças que não provoque discussões ou controvérsias, mas os fármacos recomendados são:

- Antiácidos de contato, recomendados apenas como sintomáticos, para sintomas esporádicos ou diminuição da acidez noturna.<sup>1</sup>
- Procinéticos, que ajudam a controlar os sintomas, principalmente de vômitos e regurgitação.
- Medicamentos que diminuem a secreção ácida (antagonistas do receptor H<sub>2</sub> da histamina ou IBPs), quando os sintomas, como dor retroesternal e azia, e/ou complicações, como a esofagite, estão associados à ação do ácido no esôfago ou em outros órgãos, como os sintomas respiratórios.

### Agentes procinéticos

O uso dos procinéticos baseia-se no fato de aumentarem o tônus do EEI, melhorarem a depuração esofágica e o esvaziamento gástrico. Entretanto, nenhuma destas medicações mostrou-se eficaz em diminuir a frequência dos relaxamentos transitórios do EEI, principal mecanismo fisiopatológico do RGE. Não são eficazes em induzir a cicatrização das lesões esofágicas e não apresentam efeito anti-RGE comprovado, mas sim anti-regurgitação. Dessa forma, as medicações procinéticas são frequentemente utilizadas nas crianças que têm predomínio dos sintomas de alteração de motilidade e que apresentam mais regurgitações do que dor.

Atualmente, não há suficiente evidência para o uso de rotina dos procinéticos.<sup>1</sup> Além disso, os potenciais efeitos colaterais destas medicações são mais importantes do que os benefícios por eles alcançados, no tratamento da DRGE.<sup>1</sup>

Há, na prática diária, um “costume” de se usar sempre procinético associado ao antiácido no tratamento da DRGE.

Baseado nestes conceitos, cada medicação tem suas indicações precisas e não há necessidade e nem explicação plausível que justifique o uso indiscriminado de duas medicações (procinéticos e inibidores da secreção ácida), ao mesmo tempo, já no início do tratamento.

### Metoclopramida

A metoclopramida melhora o esvaziamento gástrico e a peristalse esofágica e aumenta a pressão no EEI, mas a estreita margem entre os efeitos terapêuticos e os efeitos adversos no SNC dificulta o seu uso na DRGE da criança. Uma meta-análise, de sete estudos controlados, demonstrou que a metoclopramida, em crianças de um mês a dois anos de idade, reduz os sintomas diários de RGE e o índice de RGE na pHmetria, mas com efeitos adversos significativos.<sup>33</sup> Os efeitos adversos da metoclopramida em lactentes e crianças incluem letargia, irritabilidade, ginecomastia, galactorreia e as reações extrapiramidais, que têm sido relatados em 11% a 34% dos pacientes.<sup>3,33</sup>

### Bromoprida

Não existem ensaios clínicos controlados que apoiem a sua utilização ou comprovem os seus benefícios. Como apresenta efeitos colaterais neurológicos, como os extrapiramidais, não se deve indicá-la no tratamento da DRGE.<sup>34</sup> A bromoprida não é citada em nenhum dos *guidelines* pediátricos.<sup>1,3</sup>

### Domperidona

A domperidona é um procinético que aumenta a pressão no EEI e melhora a motilidade, mas o seu uso é limitado em pediatria por falta de estudos que demonstrem sua eficácia. Uma revisão sistemática recente, de estudos com domperidona, identificou apenas quatro estudos controlados na faixa etária pediátrica, sendo que nenhum deles apresentou uma evidência robusta da eficácia da domperidona na DRGE em pediatria.<sup>1,3,35</sup>

A domperidona também causa efeitos colaterais ocasionais de alterações extrapiramidais.<sup>1,35</sup> Um dos efeitos colaterais importantes é a agitação e o aumento das cólicas nos lactentes, que muitas vezes pioram o quadro clínico ou confundem mais o pediatra. O simples fato de suspender a domperidona nos lactentes pode melhorar consideravelmente os sintomas do paciente, que está apresentando efeitos colaterais da medicação. Mais recentemente, tem-se demonstrado a ocorrência de manifestações cardiovasculares associadas ao uso da domperidona, incluindo prolongamento do intervalo QT e arritmias ventriculares.<sup>36,37</sup>

## Inibidores da secreção ácida

### Antagonistas do receptor H<sub>2</sub> da histamina

Os antagonistas dos receptores H<sub>2</sub> da histamina são fármacos que diminuem a acidez gástrica, por inibirem os receptores H<sub>2</sub> de histamina nas células parietais gástricas. Uma dose de ranitidina de 5 mg/Kg aumenta o pH gástrico durante 9 a 10 horas, em lactentes.<sup>1</sup> O pH gástrico começa

a aumentar dentro de 30 minutos, o que possibilita seu uso como sintomático, para alívio rápidos dos sintomas.<sup>1</sup> Doses de 5 mg/Kg/dose de ranitidina, de 12/12 horas, ou de 3 mg/Kg/dose, três vezes ao dia, têm sido recomendadas em crianças.<sup>2,38</sup> Segundo Orenstein et al.,<sup>2</sup> as falhas terapêuticas destas medicações podem ser atribuídas às pequenas doses, comumente utilizadas na prática clínica.

Os estudos demonstram que os antagonistas H<sub>2</sub> (cimetidina, ranitidina, famotidina) são mais eficazes do que placebo em aliviar os sintomas da DRGE e cicatrizar as lesões da mucosa esofágica.<sup>1</sup> A eficácia dos bloqueadores H<sub>2</sub> na cicatrização das lesões erosivas é muito maior nos casos leves e moderados. Os IBPs são superiores nas lesões mais graves, mesmo quando comparados às altas doses de ranitidina.<sup>1</sup>

Quanto aos efeitos colaterais da ranitidina, alguns lactentes podem apresentar cefaleia, sonolência, ato de bater a cabeça e outros, que são erroneamente interpretados como sintomas persistentes de refluxo, o que pode resultar num aumento inapropriado da dose.<sup>1</sup> Além disso, a taquifilaxia, ou diminuição da resposta, é um problema para o seu uso crônico.

Como a ranitidina apresenta fórmula líquida, deveria ser usada, quando necessário nos lactentes. Se não houver resposta satisfatória, o mais adequado seria avaliar outras possibilidades diagnósticas, antes de prescrever os IBPs.

Nos lactentes que apresentam sintomas inespecíficos, como choro e irritabilidade, os exames diagnósticos para DRGE não contribuem muito com a investigação, a não ser que seja um caso grave ou com comorbidades, como doença neurológica ou esôfago operado. O lactente saudável, que não responde a medidas conservadoras, é improvável que tenha DRGE.

Não há evidências para justificar o tratamento empírico com supressores de ácidos em lactentes e em crianças menores, uma vez que os sintomas de DRGE são menos específicos.<sup>1</sup> Assim, esses medicamentos estariam indicados quando se estabelece o diagnóstico de esofagite de refluxo.<sup>1</sup>

### Inibidores da bomba de prótons

Os IBPs estão indicados nos casos de esofagite erosiva, estenose péptica ou esôfago de Barrett, bem como nas crianças que necessitam de um bloqueio mais efetivo da secreção ácida, como, por exemplo, nas portadoras de doença respiratória crônica grave ou problemas neurológicos.<sup>1</sup> As diferenças entre os vários inibidores de bomba parecem ser muito pequenas, sendo que a forma de apresentação têm um papel crítico na sua escolha.

Os IBP são superiores aos antagonistas H<sub>2</sub>, tanto para melhorar os sintomas, como para cicatrizar lesões, e ambas as medicações são superiores aos placebos.<sup>1</sup> Em contraste aos bloqueadores H<sub>2</sub>, o efeito do IBP não diminui com seu uso crônico. Mantém o pH gástrico acima de 4 por períodos mais longos e inibe a secreção ácida provocada pela alimentação, características não apresentadas pelos bloqueadores H<sub>2</sub>. A sua potente supressão ácida acarreta diminuição do volume intragástrico nas 24 horas, o que facilita o esvaziamento gástrico e diminui o volume do refluxo.<sup>1</sup>

Os IBPs atualmente existentes são: omeprazol, pantoprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol e dexlansoprazol.

Podem causar quatro tipos de efeitos colaterais nas crianças: reações idiossincráticas, interações com outras drogas, hipergastrinemia e hipocloridria induzidas por



droga.<sup>1</sup> Os efeitos idiossincráticos ocorrem em cerca de 14% dos pacientes pediátricos que utilizam IBPs.<sup>1</sup> Os mais comuns são cefaleia, diarreia, constipação, náuseas, cada um deles ocorrendo em cerca de 2% a 7% dos pacientes.<sup>1,3</sup> A hiperplasia das células parietais e os pólipos hiperplásicos de fundo gástrico são alterações benignas ocasionadas pelo bloqueio ácido e pela hipergastrinemia.<sup>1</sup> Deve-se levar em consideração que vários estudos associam a hipocloridria do IBP às pneumonias adquiridas na comunidade, gastroenterites, candidíases e até enterocolite em pré-termos.<sup>1,39,40</sup> Os adultos, provocam nefrite intersticial aguda.<sup>1</sup> Além disso, os IBPs podem alterar a flora intestinal do paciente e alguns estudos sugerem que a supressão ácida pode predispor ao desenvolvimento de alergias alimentares.<sup>1,41</sup>

Os IBPs têm limitações, também, como consequência de suas propriedades farmacológicas. Devem ser usados antes da primeira refeição<sup>42</sup> e protegidos do ácido gástrico pela cobertura entérica. Um dos maiores problemas dos IBPs é que, no Brasil, não existe formulação líquida. As fórmulas manipuladas não são testadas e, portanto, não se sabe o quanto são eficazes. Abrir o comprimido ou desmanchá-lo pode inativar a medicação. Quebrar, esmagar ou amassar os comprimidos retira a proteção ácida gástrica, pois os IBPs necessitam chegar intactos no duodeno para serem absorvidos. As formulações MUPS (*multiunit pellets system*), por serem solúveis e conterem um grande número de microesferas com proteção entérica individual, permitem o uso do omeprazol e do esomeprazol em qualquer idade e por sonda, pois tornam possível a diluição do medicamento.<sup>42</sup>

O omeprazol pode ser utilizado na dose de 0,7 a 3,5 mg/Kg/dia.<sup>1,42,43</sup> A dose máxima utilizada em crianças nos estudos existentes foi de 80 mg/dia, baseada em sintomas ou em pHmetria esofágica.<sup>43</sup> A farmacocinética do omeprazol e dos outros IBPs não está bem estabelecida nas crianças abaixo de um ano de idade.<sup>1,43</sup> Extrapolando os dados de adultos, parece que os IBPs podem ser eventualmente usados, “se necessário”, como sintomáticos. Os IBPs são muito utilizados em pediatria, apesar de não haver tanta comprovação científica nessa faixa etária.<sup>44,45</sup>

Administração de um IBP em longo prazo não é aconselhável, sem investigação prévia.<sup>1</sup> Nos casos em que supressão ácida é necessária, deve-se utilizar a mínima dose possível. A maioria dos pacientes requer uma dose única diária. Uso de rotina de duas doses ao dia não está indicado.<sup>1</sup> Deve-se tentar, sempre que possível, parar o tratamento, pois poucos pacientes vão necessitar de longos tratamentos.<sup>38,40</sup>

Hassall et al.,<sup>46</sup> em estudo recente, mostraram que 62,5% dos pacientes com esofagite erosiva que apresentaram recidiva e necessidade de tratamento crônico com IBPs eram portadores de doença predisponente, como alterações neurológicas ou atresia de esôfago. Apenas 33% dos que não tinham condições predisponentes à DRGE necessitaram tratamento prolongado.<sup>46</sup>

Após uso prolongado, deve-se diminuir gradativamente a dose do IBP. Em alguns pacientes, a descontinuação abrupta do tratamento com IBP pode ocasionar um efeito rebote na produção de ácido, o que faz com que a terapia antissecretória deva ser desmamada aos poucos, progressivamente.<sup>1</sup> Quando se para abruptamente o IBP, a massa de células parietais que estava bloqueada é liberada de sua supressão e ocorre um rebote de hipersecreção ácida.<sup>47</sup> Isso pode causar exacer-

bação dos sintomas, requerendo mais IBP,<sup>47</sup> aspecto ilustrado em um estudo de adultos assintomáticos que receberam IBP por três meses e desenvolveram sintomas gastrointestinais quando pararam a medicação de modo abrupto.<sup>48</sup>

## Usos e abusos da terapia de supressão ácida em pediatria

O RGE constitui um processo fisiológico na maioria dos lactentes. Estudos em lactentes normais demonstram episódios de refluxo tão frequentes quanto 73 vezes por dia,<sup>49</sup> com regurgitações associadas aos episódios de refluxo em 67% das crianças no quarto mês de vida.<sup>50</sup> Para a grande maioria dos lactentes (98%), os sintomas de RGE melhoram até o 12º ou 15º mês de idade, pois, com o desenvolvimento da criança, ocorre a maturação do esfíncter esofágico inferior, a comida sólida é introduzida, o tônus muscular aumenta e o bebê passa mais tempo na posição ereta.<sup>51</sup> Em resumo, os sintomas de RGE são mais comuns nos lactentes pequenos, com um pico aos quatro meses de idade, tendendo a desaparecer na segunda metade do primeiro ano de vida.<sup>50,52</sup> De modo diferente, a DRGE não é frequente nessa faixa etária.

As respostas dos lactentes aos diferentes estímulos, incluindo RGE e DRGE, são inespecíficas e muito parecidas, o que torna difícil, algumas vezes, estabelecer a causa da irritabilidade ou do choro do lactente. Há vários estudos mostrando que a supressão ácida não controla sintomas como irritabilidade, choro e agitação, que são interpretados como sintomas de DRGE.<sup>53,54</sup> Há também algumas evidências de que o placebo melhora os sintomas de lactentes, tanto quanto os IBPs.<sup>53,54</sup> No maior estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, em que os lactentes com sintomas de DRGE receberam IBP ou placebo, a resposta foi exatamente igual nos dois grupos. Ou seja, os pacientes que receberam placebo, assim como os que receberam IBP (lansoprazol), por quatro semanas, apresentaram 54% de resposta satisfatória, sendo que o grupo medicado teve mais efeitos colaterais.<sup>53</sup> Outro estudo menor, também controlado por placebo, com um IBP diferente, mostrou achados muito similares.<sup>54</sup>

Não se pode esquecer que fatores culturais afetam as práticas alimentares, e estudos mostram que os lactentes com DRGE devem ser avaliados em termos de comportamento alimentar relacionado aos costumes, problemas e crenças maternos. Os aspectos maternos que devem ser avaliados são depressão, ansiedade, problemas alimentares na mãe e insegurança na relação mãe-bebê.<sup>55,56</sup> As alterações nas interações mãe-bebê, assim como os comportamentos alimentares mal adaptativos, devem também receber atenção apropriada. Intervenções podem ser necessárias antes que um reforço negativo, inclusive com medicações e exames, seja criado.<sup>55,56</sup>

Segundo alguns autores americanos,<sup>38,40,57-59</sup> há uma epidemia de uso exagerado de IBP no primeiro ano de vida, e isso não parece ser diferente em nosso país. Em uma análise de 575.000 prescrições, nos Estados Unidos, ficou determinado que o número de medicações supressoras do ácido gástrico, para crianças abaixo dos quatro anos de idade, aumentou em 56% entre os anos de 2002 e 2006.<sup>60</sup> Eles estimaram que 3% de todas as crianças nessa faixa etária estariam recebendo

**Tabela 2** Estudos com IBP em DRGE em pediatria

| Autores/ano                       | IBP/tempo  | Desenho  | Idade/n  | Resultado/obs.  |
|-----------------------------------|--|--|--|---|
| Tolia V et al. <sup>69</sup>      | Lansoprazol 15 ou 30 mg 8 a 12 semanas   | Aberto, multicêntrico  | Crianças de 1 a 11 anos  | Considerado seguro e bem tolerado 78% curaram EE na semana 8% e 100% na semana 12<br>EA: cefaleia, constipação.   |
| Gremse D et al. <sup>70</sup>     | Lansoprazol 15 ou 30 mg Estudos feitos 5 dias após início do uso   | Estudo fase/II<br>Aberto, multicêntrico<br>Estudo fase/II              | n = 66<br>Crianças de 1 a 11 anos<br>n = 66                              | Propriedades farmacocinéticas similares aos adultos/Lansoprazol aumenta a média do pH intragástrico nas 24 horas e a % de tempo que o pH está acima de 3 ou 4   |
| Gunasekaran et al. <sup>71</sup>  | Lansoprazol 15 ou 30 mg Estudos feitos 5 dias após início do uso   | Farmacocinética e dinâmica<br>Aberto, multicêntrico<br>Estudo fase/II  | Adolescentes de 12 a 17 anos<br>n = 63                                   | Propriedades farmacocinéticas similares aos adultos/Lansoprazol 15 ou 30 mg, usado 1x/dia, por 5 dias, aumenta o pH intragástrico, alivia os sintomas e é bem tolerado<br>EA: alergias, diarreia, rash, tonturas. |
| Fiedorek S et al. <sup>72</sup>   | Lansoprazol 15 ou 30 mg 8 semanas  | Aberto<br>Estudo fase/II<br>Eficácia e segurança                       | Adolescentes de 12 a 17 anos<br>N = 64 NERD (15 mg)<br>n = 23 EE (30 mg) | Lansoprazol 15 e 30 mg reduziram os sintomas de adolescentes com NERD e EE, respectivamente. Ambas as doses foram consideradas seguras<br>EA: cefaleia, dor abdominal, náuseas e tonturas                         |
| Gold BD et al. <sup>73</sup>      | Esomeprazol 20 e 40 mg 8 semanas   | Multicêntrico, randomizado e duplo-cego não controlado por placebo     | Adolescentes entre 12 e 17 anos<br>n = 148                               | Esomeprazol diminuiu sintomas nos dois grupos<br>EA: cefaleia 8%, dor abdominal 3%, náusea 2%, diarreia 2%. Nenhum EA sério   |
| Orenstein SR et al. <sup>53</sup> | Lansoprazol 4 semanas  | Multicêntrico, duplo cego, paralelo, controlado por placebo.           | Lactentes 1 a 12 meses<br>n = 162  | 54% de resposta nos 2 grupos<br>EA: 62% lansoprazol; 46% placebo  |
| Tolia V et al. <sup>74</sup>      | Esomeprazol<br>VO 5 ou 10 mg/dia < 20 Kg<br>10 ou 20 mg/dia >20 Kg<br>0,2 ou 1 mg/Kg/dia<br>8 semanas  | Multicêntrico, randomizado, paralelo e duplo-cego (para dose).         | 1 a 11 anos<br>n = 109   | Sérios > lansoprazol = IVAI<br>DRGE confirmada endoscopicamente ou histologicamente<br>Cicatrização de esofagite erosiva macro ou microscópica  |
| Baker R et al. <sup>75</sup>      | Pantoprazol suspensão oral de liberação tardia 0,3   | Multicêntrico, randomizado e duplo-cego.                               | 1 a 5 anos<br>n = 60   | DRGE confirmada endoscopicamente ou histologicamente<br>Melhora dos sintomas<br>EA não aumentaram com maiores doses   |
| Winter et al. <sup>51</sup>       | 0,6 e 1,2 mg/Kg 8 semanas<br>Pantoprazol grânulos orais de liberação tardia<br>1,2 mg/Kg/dia<br>4 semanas de Pantoprazol e 4 semanas duplo-cego<br>Pantoprazol x placebo | Randomizado, duplo-cego controlado por placebo (tratamento e retirada) | 1 a 11 meses<br>n = 106  | Pacientes com sintomas de DRGE<br>Na fase cega não houve diferenças entre a retirada de pantoprazol ou placebo devido à falta de eficácia<br>Seguro e bem tolerado  |

Tabela 2 (continuação)

| Autores/ano                      | IBP/tempo  | Desenho   | Idade/n   | Resultado/obs.  |
|----------------------------------|--|---|---|---|
| Tammara BK et al. <sup>76</sup>  | Pantoprazol<br>0,6 mg/Kg<br>1,2 mg/Kg<br>Grânulos VO   | Multicêntrico, aberto,<br>randomizado.  | Estudo 1 - 1 mês a<br>12 meses<br>n = 43  | Exposição aumenta com aumento da dose,<br>mas há grande variação individual   |
| Estudo 1<br>Estudo 2             | Medidas feitas pelo menos<br>após 5 doses consecutivas   | Farmacocinética   | Estudo 2 - 1 ano até<br>< 6 anos<br>n = 17                                      | Exposição foi similar aos adultos   |
| Ward RM et al. <sup>77</sup>     | Pantoprazol tabletes com<br>liberação tardia 20<br>ou 40 mg/dia<br>Medidas feitas 12 horas<br>após uma única dose e 2<br>a 4 horas após múltiplas<br>doses | Multicêntrico, aberto,<br>randomizado<br><br>n = 38   | 6 a 16 anos<br><br>Sem efeitos adversos<br>sérios                               | Bem tolerado<br>Pacientes com DRGE apresentam mesma<br>exposição sistêmica dos adultos  |
| Sandström M et al. <sup>78</sup> | Esomeprazol EV 1x/dia<br><br>4 dias  | Farmacocinética e segurança<br>Multicêntrico, aberto,<br>randomizado, Fase I  | 0 a 17 anos<br><br>n = 57   | Clearance aumenta com o peso e a idade<br>Bem tolerado<br>31 pacientes com EA<br>Nenhum EA sério  |
| Kukulka M et al. <sup>79</sup>   | Dexlansoprazol MR  | Farmacocinética<br>e tolerabilidade EV<br>Multicêntrico, paralelo,<br>aberto, Fase I  | 2 a 17 anos<br><br>n = 36   | Farmacocinética semelhante aos adultos<br><br>Efeitos adversos leves (33,3%)  |
| Winter H et al. <sup>80</sup>    | 30 ou 60 mg por 7 dias<br>Esomeprazol  | Farmacocinética e segurança<br>Multicêntrico, randomizado,<br>duplo-cego controlado por<br>placebo (tratamento<br>e retirada) | 1 a 11 meses  | Não houve diferença estatística na parada<br>do tratamento por piora dos sintomas entre<br>esomeprazol e placebo                                |
| Hassall et al. <sup>46</sup>     | 2,5 a 10 mg/dia 4 semanas<br>Omeprazol<br><br>0,7 a 3,5 mg/Kg/dia<br>21 meses  | Prospectivo, aberto,<br>de longo prazo para testar<br>a dose de manutenção  | n = 98<br>1 a 16 anos com<br>EE cicatrizada<br>n = 32 (completaram<br>o estudo) | Remissão foi obtida com omeprazol continuado<br>na maioria dos pacientes<br>60% requerem mais da metade da dose necessária<br>para cicatrização |

DRGE, doença do refluxo gastroesofágico; EA, efeito adverso; EE, esofagite erosiva; IBP, inibidores de bomba de prótons; IVAI, infecção vias aéreas inferiores; NERD, doença do refluxo não erosiva.

algum tipo de medicação para supressão ácida.<sup>60</sup> O maior aumento foi nos lactentes abaixo de um ano de idade. Um outro estudo americano mostrou um incremento de mais do que sete vezes no uso de IBP, entre os anos de 1999 e 2004, sendo que uma formulação líquida para bebês mostrou um aumento de 16 vezes, durante esse período.<sup>60</sup>

Representantes do FDA (*Food and Drug Administration*) dos EUA publicaram um artigo no *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*,<sup>61</sup> em janeiro de 2012, sobre os estudos encomendados à indústria farmacêutica do uso de IBP no primeiro ano de vida. Segundo esses autores, o aumento de prescrições de IBP no primeiro ano de vida foi de 11 vezes, entre os anos de 2002 e 2009.<sup>61</sup> Eles avaliaram quatro estudos randomizados e controlados, e chegaram à conclusão de que os IBPs não devem ser administrados para tratar sintomas de RGE, em lactentes normais, sem evidências concretas de que é o ácido que causa esses sintomas.<sup>61</sup> Esse artigo relata as seguintes conclusões:

- Lactentes normais, com sintomas de RGE, devem ser tratados, inicialmente, com medidas conservadoras (orientações de dieta e posição) e avaliados para alergia à proteína do leite de vaca. A maioria desses lactentes melhora com o tempo e não apresenta doença induzida pelo ácido, não se beneficiando, portanto, com IBPs. Se as medidas conservadoras falham, assim como a busca de outra etiologia, o paciente deve ser encaminhado ao gastroenterologista pediátrico.
- O uso de IBP deve ser reservado para lactentes com doença induzida pelo ácido documentada, como esofagite erosiva. Sem doença comprovada, o balanço entre riscos e benefícios dos IBPs, nessa idade, não é favorável, e os efeitos do uso em longo prazo não são estudados.
- Estudos de segurança em curto e longo prazo são limitados.
- Os testes diagnósticos disponíveis e os sintomas não são acurados o suficiente para indicar o tratamento com IBP nessa idade.
- Mais estudos avaliando os IBPs devem ser realizados, principalmente em lactentes com esofagite erosiva, fibrose cística, intestino curto e manifestações extraesofágicas. Nas esofagites erosivas, a eficácia pode ser extrapolada dos outros estudos com adultos e crianças.<sup>61</sup>

O principal problema reside, portanto, nos lactentes, nos quais, até o presente momento, não há nenhum estudo que mostre clara eficácia dos IBPs no tratamento de sintomas inespecíficos, considerados como DRGE, como choro e irritabilidade.<sup>55,59</sup> Esse exagero no tratamento da DRGE em lactentes não ocorre sem efeitos negativos potenciais, documentados na literatura. O ácido gástrico é um instrumento de defesa precoce contra infecções e é importante para a absorção de certos nutrientes.<sup>38</sup>

Hoje em dia, poucos estudos controlados e randomizados fornecem suporte, no primeiro ano de vida, para o uso de medicamentos no tratamento de sintomas compatíveis com DRGE.<sup>62</sup> Entretanto, um estudo com 1.245 pediatras americanos observou que 82% dos entrevistados instituem supressão ácida, como terapia empírica, antes de pedir qualquer estudo diagnóstico.<sup>63</sup>

Nesse contexto, os benefícios possíveis de um tratamento não farmacológico, conservador, com mudanças de alimentação e nos hábitos, são importantes no sentido de

não expor os lactentes a medicações desnecessárias, para evitar custos e efeitos adversos.<sup>64</sup> Shalaby et al.<sup>65</sup> apresentaram um estudo no qual uma enfermeira, experiente em orientações para RGE/DRGE, por telefone, orientava medidas conservadoras para os pais de lactentes com sintomas presumíveis de DRGE. Esses conselhos diminuíram os sintomas em 26% dos lactentes, evitando a necessidade de consulta com o gastroenterologista.<sup>65</sup> Os pacientes foram orientados a usar fórmula espessada e/ou extensamente hidrolisada, ou a mãe a fazer dieta sem leite de vaca e soja, evitar exposição ao fumo e seguir as orientações de postura. Depois de duas semanas, 78% dos pacientes apresentaram melhora, sendo que 59% diminuíram pelo menos cinco itens de sintomas do questionário e 24% normalizaram as queixas.<sup>65</sup>

## Considerações finais

Os lactentes apresentam respostas inespecíficas aos diferentes estímulos patológicos e não patológicos: choro, irritabilidade, recusa alimentar, alterações do sono, arqueamento do corpo e aparente desconforto.<sup>66</sup> Com o problema de se ter cada vez menos tempo para escutar os pais e pacientes, ao invés de fazer toda história, inclusive comportamental e alimentar, e acalmar os pais - além de sofrer a pressão deles para “resolver o problema” e “fazer algo”, temos tentado uma alternativa mais rápida: preservar!

Tudo indica que é menos arriscado, causa menos prejuízo aos pacientes e é mais barato tentar uma terapia mais conservadora, em vez de prescrever várias medicações desde o início do tratamento.<sup>67,68</sup> À luz dos conhecimentos atuais, deveríamos orientar melhor nossos pacientes e seus cuidadores e prescrever menos medicações!

Nos pacientes com sintomas persistentes, a consulta com o especialista deveria ser uma medida indicada para avaliar, de modo criterioso e individualizado, que paciente irá requerer investigação, e, a partir daí, qual necessitará de terapêutica medicamentosa ou eventualmente cirúrgica. Os estudos que existem na literatura com IBPs em crianças estão descritos na tabela 2.<sup>46,51,53,69-80</sup>

## Conflitos de interesse

Todos os autores fazem apresentações em eventos patrocinados pelos laboratórios Support, Abbott, Danone e Nestlé.

## Referências

1. 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.
2. Orenstein SR, Izadnia F, Khan S. Gastroesophageal reflux disease in children. *Gastroenterol Clin North Am.* 1999;28:947-69.

3. Lightdale JR, Gremse DA. Section on Gastroenterology Hepatology, and Nutrition. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics*. 2013; 131:e1684-95.
4. 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;53:56-8.
5. Wenzl TG. Role of diagnostic tests in GERD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53:54-6.
6. Ferreira CT, Carvalho E. Doença do refluxo gastroesofágico. Em: Carvalho E, Silva LR, Ferreira CT, editores. *Gastroenterologia em pediatria*. Barueri, SP: Metha; 2012. p. 91-132.
7. Jang HS, Lee JS, Lim GY, Choi BG, Choi GH, Park SH. Correlation of color Doppler sonographic findings with pH measurements in gastroesophageal reflux in children. *J Clin Ultrasound*. 2001; 29:212-7.
8. Savino A, Cecamore C, Matronola MF, Verrotti A, Mohn A, Chiarelli F, et al. US in the diagnosis of gastroesophageal reflux in children. *Pediatr Radiol*. 2012;42:515-24.
9. Colletti RB, Christie DL, Orenstein SR. Statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (NASPGN) Indications for pediatric esophageal pH monitoring. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995;21:253-62.
10. Putnam PE. Obituary: the death of the pH probe. *J Pediatr*. 2010;157:878-80.
11. Hassall E. Esophageal pH study: rumors of its death are greatly exaggerated. *J Pediatr*. 2011;159:519.
12. Wenzl TG, Moroder C, Trachterna M, Thomson M, Silny J, Heimann G, et al. Esophageal pH monitoring and impedance measurement: a comparison of two diagnostic tests for gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34: 519-23.
13. Wenzl TG, Benninga MA, Loots CM, Salvatore S, Vandenplas Y, ESPGHAN EURO-PIG Working Group. Indications, methodology, and interpretation of combined esophageal impedance-pH monitoring in children: ESPGHAN EURO-PIG standard protocol. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55:230-4.
14. 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;53:515-7.
15. 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;161:476-81, e1.
16. Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Kazmierska, Lorello D, et al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97:822-7.
17. Nielsen RG, Bindslev-Jensen C, Kruse-Andersen S, Husby S. Severe gastroesophageal reflux disease and cow milk hypersensitivity in infants and children: disease association and evaluation of a new challenge procedure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:383-91.
18. Cavataio F, Iacono G, Montalto G, Soresi M, Tumminello M, Carroccio A. Clinical and pH-metric characteristics of gastro-oesophageal reflux secondary to cows' milk protein allergy. *Arch Dis Child*. 1996;75:51-6.
19. Cavataio F, Iacono G, Montalto G, Soresi M, Tumminello M, Campagna P, et al. Gastroesophageal reflux associated with cow's milk allergy in infants: which diagnostic examinations are useful? *Am J Gastroenterol*. 1996;91:1215-20.
20. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GICCommittee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55:221-9.
21. Catto-Smith AG, Tan D, Gall DG, Scott RB. Rat gastric motor response to food protein-induced anaphylaxis. *Gastroenterology*. 1994;106:1505-13.
22. Ravelli AM, Tobanelli P, Volpi S, Ugazio AG. Vomiting and gastric motility in infants with cow's milk allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;32:59-64.
23. Chäppi MG, Borrelli O, Knafelz D, Williams S, Smith VV, Milla PJ, et al. Mast cell-nerve interactions in children with functional dyspepsia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47:472-80.
24. Emerenziani S, Sifrim D. Gastroesophageal reflux and gastric emptying, revisited. *Curr Gastroenterol Rep*. 2005;7:190-5.
25. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno L, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52:238-50.
26. Garzi A, Messina M, Frati F, Carfagna L, Zagordo L, Belcastro M, et al. An extensively hydrolysed cow's milk formula improves clinical symptoms of gastroesophageal reflux and reduces the gastric emptying time in infants. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2002;30:36-41.
27. Nielsen RG, Fenger C, Bindslev-Jensen C, Husby S. Eosinophilia in the upper gastrointestinal tract is not a characteristic feature in cow's milk sensitive gastro-oesophageal reflux disease. Measurement by two methodologies. *J Clin Pathol*. 2006;59:89-94.
28. Semeniuk J, Kaczmarek M, U'scinowicz M. Manometric study of lower esophageal sphincter in children with primary acid gastroesophageal reflux and acid gastroesophageal reflux secondary to food allergy. *Adv Med Sci*. 2008;53:283-92.
29. Semeniuk J, Kaczmarek M, U'scinowicz M. Endoscopic picture of esophagitis in children with primary and secondary acid gastroesophageal reflux. *Pol Merkuriusz Lekarski*. 2008;24:212-8.
30. Semeniuk J, Kaczmarek M, Wasilewska J. Serum gastrin concentrations in children with primary gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux secondary to cow's milk allergy. *Adv Med Sci*. 2011;56:186-92.
31. Farahmand F, Najafi M, Ataee P, Modarresi V, Shahraki T, Rezaei N. Cow's milk allergy among children with gastroesophageal reflux disease. *Gut Liver*. 2011;5:298-301.3
2. 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:e1268-77.
33. 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 Syst Rev*. 2004;(4):CD003502.
34. Dunne CE, Bushee JL, Argikar UA. Metabolism of bromopride in mouse, rat, rabbit, dog, monkey, and human hepatocytes. *Drug Metab Pharmacokin*. 2013 Apr 23 [Epub ahead of print].
35. 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;59:725-9.
36. Vieira MC, Miyague NI, Van Steen K, Salvatore S, Vandenplas Y. Effects of domperidone on QTc interval in infants. *Acta Paediatr*. 2012;101:494-6.
37. Djeddi D, Kongolo G, Lefaix C, Mounard J, Léké A. Effect of domperidone on QT interval in neonates. *J Pediatr*. 2008;153:663-6.
38. Hassall E. Over-prescription of acid-suppressing medications in infants: how it came about, why it's wrong, and what to do about it. *J Pediatr*. 2012;160:193-8.
39. 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:e817-20.
40. Hassall E. Uses and abuses of acid-suppression therapy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53:58-9.
41. Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. The role of protein digestibility and antacids on food allergy outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:1301-8.
42. 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;95:3101-6.



43. Hassall E, Israel D, Shepherd R, Radke M, Dalvåg A, SköldB, 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;137:800-7.
44. 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;65:209-16. 45. 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;127:925-35.
46. 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;35:368-79.
47. Fossmark R, Johnsen G, Johanness E, Waldum HL. Rebound acid hypersecretion after long-term inhibition of gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:149-54.
48. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after with drawal of therapy. *Gastroenterology*. 2009;137:80-7.
49. Vandenplas Y, Goyvaerts H, Helven R, Sacre L. Gastroesophageal reflux, as measured by 24-hour pH monitoring, in 509 healthy infants screened for risk of sudden infant death syndrome. *Pediatrics*. 1991;88:834-40.
50. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey. *Pediatric Practice Research Group*. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997;151:569-72.
51. Winter H, Kum-Nji P, Mahomedy SH, Kierkus J, Hinz M, Li H, et al. Efficacy and safety of pantoprazole delayed-release granules for oral suspension in a placebo-controlled treatment-withdrawal study in infants 1-11 months old with symptomatic GERD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50:609-18.
52. Orenstein SR, Shalaby TM, Kelsey SF, Frankel E. Natural history of infant reflux esophagitis: symptoms and morphometric histology during one year without pharmacotherapy. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:628-40.
53. 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;154:514-20.
54. Moore DJ, Tao BS, Lines DR, Hirte C, Heddle ML, Davidson GP. Double-blind placebo-controlled trial of omeprazole in irritable infants with gastroesophageal reflux. *J Pediatr*. 2003;143:219-23.
55. Lifschitz C. Thinking outside the box when dealing with patients with GERD and feeding problems. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53:358.
56. Karacetin G, Demir T, Erkan T, Cokugras FC, Sonmez BA. Maternal psychopathology and psychomotor development of children with GERD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53:380-5.
57. Orenstein SR, Hassall E. Pantoprazole for symptoms of infant GERD: the emperor has no clothes! *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51:537.
58. Orenstein SR, Hassall E. Infants and proton pump inhibitors: tribulations, no trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45:395-8.
59. Hassall E, Owen D. Long-term use of PPIs in children: we have questions. *Dig Dis Sci*. 2008;53:1158-60.
60. Balistreri WF. The reflex to treat reflux - let's be conservative regarding gastroesophageal reflux (GER)! *J Pediatr*. 2008;152:A1.
61. 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.
62. Barron JJ, Tan H, Spalding J, Bakst AW, Singer J. Proton pump inhibitor utilization patterns in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45:421-7.
63. Diaz DM, Winter HS, Colletti RB, Ferry GD, Rudolph CD, Czinn SJ, et al. Knowledge, attitudes and practice styles of North American pediatricians regarding gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45:56-64.
64. Orenstein SR, McGowan JD. Efficacy of conservative therapy taught in the primary care setting for symptoms suggesting infant gastroesophageal reflux. *J Pediatr*. 2008;152:310-4.
65. Shalaby TM, Orenstein SR. Efficacy of telephone teaching of conservative therapy for infants with symptomatic gastroesophageal reflux referred by pediatricians to pediatric gastroenterologists. *J Pediatr*. 2003;142:57-61.
66. Hassall E. Talk is cheap. often effective: symptoms in infants often respond to non-pharmacologic measures. *J Pediatr*. 2008;152:301-3.
67. Czinn SJ, Blanchard S. Gastroesophageal reflux disease in neonates and infants: when and how to treat. *Paediatr Drugs*. 2013;15:19-27.
68. Forbes D. Mewling and puking: infantile gastroesophageal reflux in the 21st century. *J Paediatr Child Health*. 2013;49:259-63.
69. 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:S308-18.
70. Gremse D, Winter H, Tolia V, Gunasekaran T, Pan WJ, Karol M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lansoprazole in children with gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35:S319-26.
71. Gunasekaran T, Gupta S, Gremse D, Karol M, Pan WJ, Chiu YL, et al. Lansoprazole in adolescents with gastroesophageal reflux disease: pharmacokinetics, pharmacodynamics, symptom relief efficacy, and tolerability. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35:S327-35.
72. Fiedorek S, Tolia V, Gold BD, Huang B, Stolle J, Lee C, et al. Efficacy and safety of lansoprazole in adolescents with symptomatic erosive and non-erosive gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40:319-27.
73. Gold BD, Gunasekaran T, Tolia V, Wetzler G, Conter H, Traxler B, et al. Safety and symptom improvement with esomeprazole in adolescents with gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45:520-9.
74. 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 Pediatr*. 2010;10:41.
75. Baker R, Tsou VM, Tung J, Baker SS, Li H, Wang W, et al. 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. *Clin Pediatr (Phila)*. 2010;49:852-65.
76. Tammara BK, Sullivan JE, Adcock KG, Kierkus J, Giblin J, Rath N, et al. Randomized, open-label, multicenter pharmacokinetic studies of two dose levels of pantoprazole granules in infants and children aged 1 month through < 6 years with gastro-oesophageal reflux disease. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50:541-50.
77. Ward RM, Kearns GL, Tammara B, Bishop P, O'Gorman MA, James LP, et al. A multicenter, randomized, open-label, pharmacokinetics and safety study of pantoprazole tablets in children and adolescents aged 6 through 16 years with gastroesophageal reflux disease. *J Clin Pharmacol*. 2011;51:876-87.
78. Sandström M, Davidson G, Tolia V, Sullivan JE, Långström G, Lundborg P, et al. Phase I, multicenter, randomized, open-label study evaluating the pharmacokinetics and safety profile of repeated once-daily doses of intravenous esomeprazole in children 0 to 17 years of age. *Clin Ther*. 2012;34:1828-38.
79. Kukulka M, Wu J, Perez MC. Pharmacokinetics and safety of dexlansoprazole MR in adolescents with symptomatic GERD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54:41-7.
80. 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.