



10

PONTOS
CHAVE

LANSOPRAZOL

10 PONTOS CHAVE LANSOPRAZOL

PORQUE USAR UM IBP? EFICÁCIA E SEGURANÇA DO LANSOPRAZOL!

COMENTÁRIO MÉDICO:

Dr. Ricardo C. Barbuti

CRM-SP 66103

Médico Assistente Doutor do Departamento de Gastroenterologia HCFMUSP

Por que usar um inibidor da bomba de prótons das células parietais (IBP)?

As doenças ácido pépticas são afecções que tem no ácido clorídrico e na pepsina os principais fatores de agressão das mucosas esofágica, gástrica, oral e eventualmente até pulmonar. A base do tratamento destas afecções consiste na inibição da secreção ácida gástrica, o HCl. As estruturas responsáveis pela produção deste potente ácido são as células oxínticas (parietais). Estas células são estimuladas por várias vias: neurócrina – via acetilcolina que se liga a receptores muscarínicos (M₂), endócrina – via gastrina, que se ligada a receptores CCKb ou 2, influxo de cálcio e principalmente via parácrina – através da histamina via receptores de histamina (H₂). Todos estes estímulos ativam a chamada bomba de prótons das células parietais, etapa final da produção de HCl. Embora possamos bloquear os vários estímulos para produção de ácido, o uso de IBP é, em nosso meio, a estratégia mais eficaz e segura. Os IBPs vão agir na etapa final da produção ácida, o que garante sua eficácia, independentemente do estímulo recebido, tornando-os mais potentes do que por exemplo os bloqueadores H₂ como a ranitidina. Este mecanismo de ação, permite ainda que sua potência seja mantida, mesmo quando usado a longo prazo. Os IBPs são os fármacos de escolha para tratar qualquer doença ácido relacionada, seja aguda ou crônica¹.

1 INIBIÇÃO DA SECREÇÃO ÁCIDA

O lansoprazol suprime a secreção ácida gástrica basal e estimula a inibição seletiva da bomba de prótons das células parietais gástricas por inativação da enzima H⁺, K⁺-ATPase, que é responsável pela etapa final da via de secreção ácida gástrica²⁻⁵. A inibição da secreção gástrica ocorre tanto no período diurno como no noturno³.

2 DURAÇÃO PROLONGADA DA AÇÃO ANTIÁCIDA

O lansoprazol 30 mg/dia foi associado à maior duração de níveis de pH acima de 3 ou 4 quando comparado com o pantoprazol 40 mg/dia e com o omeprazol 20 mg/dia (p ≤ 0,05)^{6,7}.

3 MAIOR ELEVÇÃO DO pH GÁSTRICO

O tratamento com lansoprazol 30 mg/dia está relacionado com níveis maiores de pH gástrico médio, segundo a avaliação feita pela pHmetria de 24 horas, do que o observado com omeprazol 20 mg/dia (4,53 vs. 4,02; p < 0,05)^{6,7} e com pantoprazol 40 mg/dia (4,15 vs. 3,91; p < 0,05)^{7,8}.

4 ATIVIDADE ANTIBACTERIANA CONTRA O HELICOBACTER PYLORI

In vitro, o lansoprazol apresenta atividade antibacteriana contra diferentes cepas do *H. pylori*, com concentração inibitória mínima para o controle do crescimento de 50% (MIC50) de 1 a 1,56 mg/L^{9,10}. Essa MIC50 é melhor do que a observada com omeprazol (12,5 a 16 mg/L)^{9,10} e pantoprazol (50 mg/L)¹⁰; enquanto isso, a ranitidina não mostrou atividade contra a bactéria⁹.

5 EFICÁCIA CLÍNICA NO TRATAMENTO DA ERRADICAÇÃO DO HELICOBACTER PYLORI ASSOCIADO A ÚLCERAS

O lansoprazol, quando utilizado em terapia tripla de erradicação (com amoxicilina e claritromicina), resulta em taxas de sucesso na ordem de 72% a 92% no caso do *H. pylori*. Em combinação com o metronidazol e com a claritromicina, as taxas de erradicação são superiores a 87%⁷.

6 EFICÁCIA NA CICATRIZAÇÃO DAS ÚLCERAS GÁSTRICAS E DÚODENAIS

O lansoprazol está associado a taxas de 90% a 100% de cura das úlceras duodenais e de 96% a 97% de cura das úlceras gástricas em oito semanas^{3,12,13}. A resolução da dor e a cicatrização são obtidas mais rapidamente com o lansoprazol do que com o omeprazol^{3,12,13}.

7 EFICÁCIA NO TRATAMENTO DA DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO (DRGE)

Estudos demonstraram taxas de resolução dos sintomas da DRGE entre 81% e 89% dos pacientes em oito semanas^{7,13,14}, com cura endoscópica em 87% dos pacientes que utilizaram lansoprazol^{7,15}. A resolução da azia foi superior à obtida com a ranitidina¹⁶.

8 NÃO INIBE A AÇÃO DO CLOPIDOGREL EM PACIENTES COM DOENÇA CARDIOVASCULAR

Estudo prospectivo e randomizado mostrou que o uso concomitante de lansoprazol e clopidogrel não inibe a ação deste último, conforme avaliação da função plaquetária e de marcadores de ativação plaquetária¹⁷. Esta falta de interação é particular, pois outros inibidores da bomba prótonica como o omeprazol, podem inibir a ação do clopidogrel¹⁷.

9 SEGURANÇA EM RELAÇÃO À INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA

Embora o lansoprazol seja metabolizado pelo sistema do citocromo P450, não são observadas interações medicamentosas clinicamente significativas como a maioria dos fármacos metabolizados pelas isoenzimas CYP, incluindo claritromicina, amoxicilina, diazepam, ibuprofeno, indometacina, fenitoína, propranolol, prednisona ou varfarina¹⁸.

10 TOLERABILIDADE E SEGURANÇA

O lansoprazol foi estudado em mais de 30 mil pacientes com diferentes doenças do trato digestivo alto, com seguimentos de até quatro anos. Nessas avaliações, foram confirmadas a tolerabilidade e a segurança de seu uso⁷. Um estudo pós-comercialização na Inglaterra mostrou que os eventos adversos mais comuns foram diarreia (0,39 por 1.000 dias de exposição), náusea/vômito (0,22 por 1.000 dias de exposição) e cefaleia (0,17 por 1.000 dias de exposição)¹⁸. Os efeitos adversos a longo prazo não são diferentes daqueles observados com o uso a curto prazo⁷.

Eficácia e segurança do lansoprazol

O lansoprazol é um IBP e como outros de seu grupo vai inibir a etapa final da produção de HCl. Tem sua eficácia comprovada em vários ensaios clínicos, envolvendo principalmente doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), úlceras pépticas, dispepsia funcional, além de ser parte importante na erradicação do *Helicobacter pylori* (Hp) e na prevenção de lesões gastroduodenais quando de uso crônico de AAS ou anti-inflamatórios não-esteroidais¹⁹⁻³².

Quanto a segurança, como todo fármaco alguns efeitos adversos podem ser observados e passam por dor abdominal, diarreia, tendência a má absorção de ferro, vitamina B12, vitamina D, eventualmente risco maior de gastroenterites e fraturas patológicas. Estes efeitos, entretanto, são raros e normalmente pouco intensos. Recentemente, alguns artigos têm levantado suspeita e eventual risco aumentado de câncer de estômago e demência em usuários crônicos de IBP. Estes estudos apresentam inconsistências metodológicas fazendo com que suas conclusões não sejam definitivas. A posição da grande maioria dos gastroenterologistas ainda é de que os IBPs, como o lansoprazol, são eficazes e seguros para serem usados a longo prazo, desde que indicados corretamente e os pacientes seguirem o uso de forma adequada^{33, 34}.

Referências:
1. Schubert ML. Physiologic, pathophysiologic, and pharmacologic regulation of gastric acid secretion. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(6):430-8. 2. Langtry HD, Wildes ML. Lansoprazole: an update of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of acid-related disorders. *Drugs*. 1997;54(4):73-500 3. Spencer GW, Faulds D. Lansoprazole: a reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy in acid-related disorders. *Drugs*. 1994;48:404-30 4. Harder H, Teysen S, Stephan F, et al. Effect of 7-day therapy with different doses of the proton pump inhibitor lansoprazol on the intragastric pH in healthy human subjects. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34:551-61. 5. Bell N, Karol MD, Sachs G, et al. Duration of effect of lansoprazole on gastric pH and acid secretion in normal male volunteers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:105-13. 6. Blum RA, Shi H, Karol MD, et al. The comparative effects of lansoprazole, omeprazole, and ranitidine in suppressing gastric acid secretion. *Clin Ther*. 1997;19:1013-23. 7. Matheson AJ, Jarvis B. Lansoprazole: an update of its place in the management of acid-related disorders. *Drugs*. 2001;61(12):1801-33. 8. Taubel JJ, Sharma VK, Chiu YL, Lukasik NL, Pilmer BL, Pan WJ. A comparison of simplified lansoprazole suspension administered nasogastrically and pantoprazole administered intravenously: effects on 24-h intragastric pH. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(11):1807-17. 9. Alarcon T, Domingo D, Sanchez J, et al. *In vitro* activity of ebrotidine, ranitidine, omeprazole, lansoprazole, and bismuth citrate against clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998;17:275-7. 10. Nakao M, Malfertheiner P. Growth inhibitory and bactericidal activities of lansoprazole compared with those of omeprazole and pantoprazole against *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 1998;3:21-7. 11. Haragushi T. Lansoprazole. *RBM*. 1999;56(5):369-377. 12. Barradell LB, Faulds D, McTavish D. Lansoprazole. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic efficacy in acid-related disorders. *Drugs*. 1992 ;44(2):225-50. 13. Mulder CJJ, Westerveld BD, Smit JM, et al. A comparison of omeprazole MUPS[®] 20mg, lansoprazole 30mg and pantoprazole 40 mg in the treatment of reflux oesophagitis: a multicenter trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999; 11: A73-4. 14. Dupas J-L, Houcke P, Giret d'Orsay G, et al. First comparison pantoprazole versus lansoprazole in hospital and private practice patients with reflux esophagitis (abstract). *Gastroenterology*. 1998; 114 Suppl. (Pt 2): 110. 15. Earnest DL, Dorsch E, Jones J, et al. A placebo-controlled dose-ranging study of lansoprazole in the management of reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 1998 Feb; 93: 238-43. 16. Jansen JB, Van Oene JC. Standard-dose lansoprazole is more effective than high-dose ranitidine in achieving endoscopic healing and symptom relief in patients with moderately severe reflux oesophagitis. *Dutch Lansoprazole Study Group. Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13: 1611-20. 17. Zhang JR, Wang DQ, Du J, Qu QS, Du JL, Deng SB, Liu YJ, Cai JX, She Q. Efficacy of Clopidogrel and Clinical Outcome When Clopidogrel Is Coadministered With Atorvastatin and Lansoprazole: A Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(50):e2262. 18. Martin RM, Dunn NR, Freemantle S, Shakir S. The rates of common adverse events reported during treatment with proton pump inhibitors used in general practice in England: cohort studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;50(4):366-72. 19. Pinto-Sanchez MJ, Yuan Y, Hassan A, Berck P, Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):CD011194. 20. Jones R, Crouch SL. Low-dose lansoprazole provides greater relief of heartburn and epigastric pain than low-dose omeprazole in patients with acid-related dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(3):413-9. 21. Suzuki H, Kusunoki H, Kamiya T, Futagami S, Yamaguchi Y, Nishizawa T, et al. Effect of lansoprazole on the epigastric symptoms of functional dyspepsia (ELF study): A multicentre, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *United European Gastroenterol J*. 2013;1(6):445-52. 22. Wong WM, Wong BC, Hung WK, Yee YK, Yip AW, Szeto ML, et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of four weeks of lansoprazole for the treatment of functional dyspepsia in Chinese patients. *Gut*. 2002;51(4):502-6. 23. Peura DA, Kovacs TO, Metz DC, Siepmann B, Pilmer BL, Talley NJ. Lansoprazole in the treatment of functional dyspepsia: two double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Med*. 2004;116(11):740-8. 24. Eisig JN, Navarro-Rodriguez T, Teixeira AC, Silva FM, Mattar R, Chinzon D, et al. Standard Triple Therapy versus Sequential Therapy in *Helicobacter pylori* Eradication: A Double-Blind, Randomized, and Controlled Trial. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:818043. 25. Felga G, Silva FM, Barbuti RC, Navarro-Rodriguez T, Zaterka S, Eisig JN. Clarithromycin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* treatment in peptic ulcer patients. *J Infect Dev Ctries*. 2010;4(11):719-6. 26. Castell DO, Richter JE, Robinson M, Sontag SJ, Haber MM. Efficacy and safety of lansoprazole in the treatment of erosive reflux esophagitis. *The Lansoprazole Group. Am J Gastroenterol*. 1996;91(9):1749-57. 27. Richter JE, Campbell DR, Kahrilas PJ, Huang B, Fludas C. Lansoprazole compared with ranitidine for the treatment of nonerosive gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med*. 2000;160(12):1803-9. 28. Gremse DA. Lansoprazole: pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical uses. *Expert Opin Pharmacother*. 2001;2(10):1663-70. 29. Fiedorek S, Tolia V, Gold BD, 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(3):319-27. 30. Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2009;374(9699):1449-61. 31. Elias PS, Castell DO. The Role of Acid Suppression in Barrett's Esophagus. *Am J Med*. 2017;130(5):525-9. 32. Sampliner RE. Effect of up to 3 years of high-dose lansoprazole on Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 1994;89(10):1844-8. 33. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2017;152(4):706-15. 34. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology*. 2017;153(1):35-48.