View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE
provided by Elsevier - Publisher Connector

Doença do refluxo gastroesofágico: tratamento farmacológico

©2011 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND

Autoria

Federação Brasileira de Gastroenterologia, Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva, Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

Participantes

Aloisio Carvalhaes, Angelo Paulo Ferrari Júnior, Antonio Frederico Magalhães, Ary Nasy, Celso Mirra Paula e Silva, Cláudio L. Hashimoto, Décio Chinzon, Edson Pedro da Silva, Eduardo G. H. Moura, Eponina Maria Oliveira Lemme, Farid Butros Iunan Nader, Fauze Maluf Filho, Gerson R. de Souza Domingues, Igelmar Barreto, Isac Jorge Filho, Ismael Maguilnik, Ivan Cecconello, Jaime Natan Eisig, Joaquim Prado P. de Moraes-Filho, Joffre Rezende Filho, José Carlos Del Grande, José Luiz Pimenta Modena, José Roberto Almeida, Lilian R. O. Aprile, Luciana Camacho-Lobato, Luciana Dias Moretzohn, Marcelo de Souza Cury, Marcio Matheus Tolentino, Marco Aurelio Santo, Marcos Kleiner, Marcus Túlio Haddad, Maria do Carmo Friche Passos, Olavo Mion, Osvaldo Malafaia, Paulo Roberto Savassi Rocha, Rafael Stelmach, Ricardo Aires Correa, Ricardo Correa Barbuti, Richard Gursky, Rimon Sobhi Azzam, Roberto El Ibrahim, Rubéns Antonio Aissar Sallum, Roberto Oliveira Dantas, Schilioma Zaterka, Sérgio Gabriel Silva de Barros, Tomas Navarro Rodriguez, Ulysses G. Meneghelli, Wilson Modesto Polara, Grupo de Esôfago e Motilidade da Disciplina de Gastroenterologia Clínica do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP, Sociedade Brasileira de Motilidade Digestiva

Elaboração final

20 de maio de 2009

Conflito de interesses

Chinzon D: Recebeu reembolso para comparecimento em conferências patrocinado pelas empresas Janssen; recebeu honorários como palestrante e para consultoria patrocinado pelas empresas Janssen, AstraZeneca e Medley. Lemme EMO: Recebeu honorário como palestrante patrocinado pela empresa AstraZeneca; recebeu honorários por pesquisa patrocinada pela empresa Nycomed. Moraes Filho JPP: Recebeu reembolso por comparecimento a simpósio patrocinado pelas empresas AstraZeneca, Medley e Nycomed; recebeu honorário como palestrante patrocinado pelas empresas AstraZeneca e Nycomed; recebeu honorários para organizar atividade de ensino patrocinado pelas empresas Nycomed, Aché e AstraZeneca. Rezende Filho J: Recebeu honorários como palestrante patrocinado pela empresa Naycomed. Mion O: Recebeu honorário como palestrante patrocinado pela empresa AstraZeneca. Stelmach R: Recebeu honorários como palestrante para organizar atividade de ensino, para realização de pesquisa, além de consultoria, patrocinado pelas empresas AstraZeneca, Aché, Bayer, Shering Plough, Boerhinger-Inghelhein, Eurofarma, Glaxo Smith Kline, Mantercorpe e Novartis. Barbuti RC: Recebeu honorários como palestrante, organização de atividades de ensino, realização de pesquisa e consultoria patrocinado pelas empresas Astra Zeneca, Aché e Medley. Dantas RO: Recebeu honorários como palestrante patrocinado pela empresa AstraZeneca. Zaterka S: Recebeu honorários para organização de ensino e consultoria patrocinados pela empresa Janssen-Cilag. Navarro T: Recebeu honorários como palestrante, organização de atividade de ensino, consultoria e pesquisa patrocinado pela empresa AstraZeneca.

Descrição do método de coleta de evidência

Foi realizada busca nas bases EMBASE, SciELO/Lilacs, PubMed/Medline e Biblioteca Cochrane, utilizando as palavras: gastroesophageal reflux, GERD, heartburn, NERD, GERD, esophagus, esophagitis, extra-esophageal, asthma, atypical symptoms, chest pain, cough, globus sensations, hoarseness, otorhinolaryngologic diseases, pain, respiratory tract diseases, laryngitis, anti-ulcer agents, enzyme inhibitors, proton pumps, lansoprazole, omeprazole, proton pump inhibitors, rabeprazole, continuous, on-demand, surgery, fundoplication, non acid*, alkaline, weakly acid*, gas, stomach diseases, stomach/pathology, *Helicobacter*, *Helicobacter* infections, burimamide, cimetidine, ebrotidine, etintidine, famotidine, lafutidine, loxtidine, metiamide, mifentidine, nizatidine, oxmetidine, ranitidine, ranitidine bismuth citrate, roxatidine acetate, tiotidine, zolantidine, histamine H_2 antagonists, benzamides, dopamine antagonists, bromopride, domperidone, metoclopramide, smoking, alcohol, obesity, weight loss, caffeine, coffee, citrus, chocolate, spicy food, head of bed elevation, late-evening meal, diet*, life style, body mass index, alcoholic, postprandial period, beer, wine, supine position, food*, eating, exercise, dietary fiber, dietary fats, beds*, bedding and linens*.

Foram recuperadas cerca de 5 mil publicações. Utilizando os filtros: humans, randomized controlled trial, randomized AND controlled AND trial, clinical AND trial, clinical trials, random*, random allocation, therapeutic use, epidemiologic methods, cohort studies, cohort AND stud*, prognos*, first AND episode, cohort, foram selecionados 87 estudos para sustentar esta Diretriz.

Graus de recomendação e força de evidência:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
C: Relatos de casos (estudos não controlados).
D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Objetivos

Devido à elevada prevalência, a variedade nas formas de apresentação clínica e do impacto econômico, consequências do prejuízo na qualidade de vida e de gastos com investigação clínico-laboratorial, tem sido estimulada a realização de reuniões internacionais de consenso. Por outro lado, a conduta diagnóstica e terapêutica da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) tem variado de centro para centro, o que constitui importante fator para a busca de evidência científica sobre o assunto, motivando a realização desta Diretriz, que procura responder a 12 questões clínicas de tratamento farmacológico da DRGE.

1. Qual é a contribuição do teste terapêutico com inibidor da bomba de prótons no diagnóstico do paciente com DRGE?

A resposta sintomática após quatro semanas de tratamento empírico com esomeprazol 40 mg (86,4%) em pacientes com DRGE é equivalente ao tratamento precedido de endoscopia digestiva alta (87,5%). Da mesma forma, após o tratamento de manutenção com esomeprazol 20 mg (24 semanas), uma proporção semelhante de pacientes permaneceu com resposta 71,8% *versus* 68,3% (endoscopia digestiva alta), respectivamente[1]**(A)**.

A sensibilidade do teste com rabeprazol 20 mg por uma semana comparado ao diagnóstico de DRGE por endoscopia digestiva alta e/ou pHmetria confere sensibilidade de 83%, especificidade de 45%, razão de verossimilhança positiva de 1,5 e razão negativa de 0,37. A sensibilidade, especificidade e razão de verossimilhança positiva e negativa do placebo são 40%, 67%, 1,2 e 0,89, respectivamente[2]**(A)**.

Em pacientes com DRGE (endoscopia digestiva alta e pHmetria) e dor torácica não cardíaca, o tratamento com lansoprazol 30 mg por quatro semanas reduz o risco de permanência dos sintomas em 59% (IC 95% 2,3-201,8) –NNT: 2. A sensibilidade é de 92%, especificidade de 67%, razão de verossimilhança positiva de 2,78, e negativa de 0,11[3]**(A)**.

A sensibilidade do tratamento de pacientes com diagnóstico de DRGE por pHmetria e endoscopia digestiva alta, com esomeprazol 20 mg e 40 mg, por duas semanas, é de 79% e 86%, respectivamente. A sensibilidade correspondente do placebo é de 36%. Entretanto, a especificidade do tratamento e do placebo variou de 24% a 65%. Para o teste com esomeprazol 20 mg, a razão de verossimilhança positiva e negativa variou de 1,03 a 2,25, e de 0,8 a 0,32, respectivamente. Para o teste com esomeprazol 40 mg, a razão de verossimilhança positiva e negativa variou de 1,13 a 2,45 e de 0,21 a 0,58, respectivamente[4]**(A)**.

O teste com omeprazol 40 mg em pacientes com DRGE diagnosticada por pHmetria confere sensibilidade de 68% e especificidade de 63%, com razão de verossimilhança positiva e negativa de 1,83 e 0,50, respectivamente[5]**(A)**.

2. A DRGE deve ser tratada com dose plena de inibidor de bomba de prótons e por oito semanas?

Esomeprazol

Em pacientes com DRGE não erosiva, a pirose noturna foi tratada em quatro semanas, com resultado de 53,1%, 50,5%, e 12,7% nos pacientes que receberam esomeprazol 40 mg, 20 mg ou placebo, respectivamente. A diferença entre o esomeprazol 40 mg e 20 mg *versus* placebo foi de 40,5% (IC 95% 32,4%, 48,5%) e 37,8% (IC 95% 29,9%, 45,7%), respectivamente, com NNT de 2 em ambos os tratamentos. Os distúrbios do sono relacionados à DRGE foram resolvidos significativamente nos pacientes que receberam esomeprazol 40 mg (73,7%) ou 20 mg (73,2%) do que no placebo (41,2%), com redução de risco de 32,5% (NNT: 3) e 32,0% (NNT: 3), respectivamente[6]**(A)**.

O tratamento com esomeprazol 40 mg ou 20 mg de pacientes com DRGE não erosiva produz redução no risco de pirose em quatro semanas, que varia de 18,8% (IC 95% 8,5-29,1) a 24,5% (IC 95% 14,0-35,0) – NNT: 4 ou 5, com 40 mg, e varia de 20,2% (IC 95% 9,8-30,6) a 29,7% (IC 95% 18,9-40,5) – NNT: 3 ou 5, com 20 mg[7]**(A)**.

O resultado global (DRGE erosiva: 240 e não erosiva: 114) de resposta ao tratamento com esomeprazol 40 mg e 20 mg durante 12 dias demonstra que há redução no risco de permanência da pirose de 38,1% (IC 95% 26,4-49,8) - NNT: 3, e em 40,3% (IC 95% 28,6-52,0) – NNT: 2, respectivamente[8]**(A)**.

Lansoprazol

Os dados do diário dos pacientes com DRGE não erosiva indicam que, após oito semanas do tratamento com lansoprazol 30 mg ou 15 mg, a persistência de pirose noturna estava presente em 49% e 39% dos pacientes, respectivamente. Comparado ao placebo, há redução no risco da presença de pirose noturna em 19,3% (IC 95% 2,0- 36,6) – NNT: 5, e em 29,2% (IC 95% 11,9-46,5) – NNT: 4, respectivamente. De modo semelhante, a pirose diurna tem sua redução com o uso de 15 mg e 30 mg, em 19,3% (IC 95% 3,6-35,0) – NNT: 5, e em 24,6% (IC 95% 8,5-40,7) – NNT: 4, respectivamente[9]**(A)**.

Omeprazol

Os índices de cicatrização em pacientes com DRGE erosiva, com o uso de omeprazol 40 mg e 20 mg durante quatro semanas, foram de 41% e 26%, com diferença de 15% (IC 95% 2,5-27,3) – NNT: 7[10]**(A)**.

A redução no risco de falha terapêutica com omeprazol 20 mg, em quatro e oito semanas, é de 53,2% (IC 95% 44,0-62,4) – NNT: 2, e de 46,2% (IC 95% 36,5-55,9) – NNT: 2[11](**A**).

Durante quatro semanas, o tratamento de pacientes com DRGE não erosiva com omeprazol 20 mg resultou em redução do risco de persistência de pirose e de insatisfação em 33,0% (IC 95% 23,6-42,4) – NNT: 3, e 34,0% (IC 95% 23,9-45,9) – NNT: 3, respectivamente. Ao utilizarse omeprazol 10 mg, a redução foi de 17,9% (IC 95% 8,8-27,0) – NNT: 6, e de 25,9% (IC 95% 14,7-37,1) – NNT 4, respectivamente[12](**A**).

Pantoprazol

Os índices de resolução da esofagite erosiva em quatro semanas foram de 55% e 72%, com o uso de pantoprazol 20 mg e 40 mg, respectivamente, o que, comparado ao placebo, produz redução no risco de esofagite em 40,6% (IC 95% 30,0-51,2) – NNT: 2 e 57,7% (IC 95% 47,6-67,8) – NNT: 2, respectivamente[1](**A**).

A redução de risco de esofagite erosiva em oito semanas foi de 45,3% (IC 95% 33,4-57,2) – NNT: 2, e 55,5% (IC 95% 44,3-66,7) – NNT: 2, com pantoprazol 20 mg e 40 mg, respectivamente[1](**A**).

A persistência de pirose matutina e diurna, nos pacientes tratados com 40 mg de pantoprazol, em oito semanas, foi de 21,0% e 18,0%, respectivamente, sendo a redução do risco de 49,9% (IC 95% 38,3-61,5) – NNT: 2, matutina, e de 26,0% (13,8-38,2) – NNT: 4 noturna[13](**A**).

Rabeprazol

Em pacientes com DRGE, o uso de rabeprazol 20 mg por quatro semanas reduz o risco da permanência de pirose em 28,6% (IC 95% 18,9-38,3) – NNT: 3; e de regurgitação em 35,2% (IC 95% 21,7-48,7) – NNT: 3[14](**A**).

O tratamento de pacientes com DRGE não erosiva com rabeprazol 10 mg ou 20 mg por quatro semanas produz redução no risco de permanência da pirose em 25,2% (IC 95% 13,5-36,9) – NNT: 4 e em 25,5% (IC 95% 14,0-37,0) – NNT: 4, respectivamente. Reduz o risco de insatisfação na melhora de sintomas em 23,8% (IC 95% 7,3-40,3) – NNT: 4 e em 24,3% (IC 95% 8,0-40,6) – NNT: 4[15](**A**).

Recomendações

Em pacientes com DRGE não erosiva, o uso de esomeprazol na dose de 40 mg por quatro semanas produz maior benefício do que na dose de 20 mg pelo mesmo período.

Em pacientes com DRGE não erosiva, o uso de lansoprazol na dose de 30 mg por oito semanas produz maior benefício do que na dose de 15 mg pelo mesmo período.

Os índices de cicatrização com omeprazol 40 mg em pacientes com DRGE erosiva, durante quatro semanas, é superior ao de 20 mg pelo mesmo período. Em pacientes com DRGE não erosiva, o uso de omeprazol na dose de 20 mg produz maior benefício do que na dose de 10 mg, e durante oito semanas produz maior benefício do que em quatro semanas.

Em pacientes com DRGE erosiva, o uso de pantoprazol na dose de 40 mg produz maior benefício do que na dose de 20 mg, sendo que a duração de quatro e oito semanas é equivalente.

Em pacientes com DRGE não erosiva, o uso de rabeprazol por quatro semanas na dose 20 mg é equivalente à dose de 10 mg.

3. Os inibidores da bomba de prótons são diferentes na resposta terapêutica da DRGE?

Esomeprazol (40 mg) *versus* pantoprazol (40 mg)

Pantoprazol e esomeprazol são equivalentes na melhora de sintomas (escala ReQuest-GI) em quatro semanas de tratamento. A recorrência dos sintomas após sete dias de tratamento [51% *versus* 61% – RRA: 10% (IC 95% 1,1 a 18,9) – NNT: 10] e o número de episódios de sintomas (0,56 *versus* 0,74, p = 0,0095) foram menores com pantoprazol do que com esomeprazol[16](**A**).

O número de pacientes curados (com melhora da esofagite) foi maior com esomeprazol do que com pantoprazol em quatro semanas [81% *versus* 75% – RRA: 6% (IC 95% 3,1 a 8,9) – NNT:17] e em oito semanas [96% *versus* 92% – RRA: 4% (IC 95% 2,3 a 5,7) – NNT: 25][17](**A**).

Após dez semanas de tratamento, há equivalência na melhora da esofagite com o uso de pantoprazol ou esomeprazol (88% em ambos os tratamentos). O número de pacientes com melhora dos sintomas também foi semelhante (50% e 47%, respectivamente)[18](**A**).

Após o tratamento de quatro semanas, o número de pacientes que referiram resolução dos sintomas foi semelhante nos dois tratamentos (pantoprazol = 99% e esomeprazol = 98%)[19](**A**).

Esomeprazol (20 mg) *versus* pantoprazol (20 mg)

Não há diferença entre o esomeprazol 20 mg e o pantoprazol 20 mg no tratamento de pacientes com DRGE não erosiva, com relação à permanência de resolução dos sintomas em 14 dias (56,4% *versus* 54,4%) e em 28 dias (80,2% *versus* 79,4%)[20](**A**).

Esomeprazol (20/40 mg) *versus* omeprazol (20 mg)

Os índices de cura da esofagite em oito semanas de tratamento foram equivalentes entre o esomeprazol 20 mg (90,6%) e o omeprazol 20 mg (88,3%)[21](**A**).

O número de pacientes curados com esomeprazol 40 mg com relação ao omeprazol 20 mg foi semelhante em quatro semanas (71,5% *versus* 68,6%) e em oito semanas (92,2% *versus* 89,8%)[22](**A**).

Após quatro e oito semanas, respectivamente, de tratamento, os pacientes medicados com esomeprazol 40 mg comparados com omeprazol 20 mg tiveram melhora da esofagite em 93,7% *versus* 81,7% – RRA: 12,0% (IC 95% 9,4% a 14,6%) – NNT: 8, e em 84,2% *versus* 68,7% – RRA: 15,5% (IC 95% 12,1% a 18,9%) – NNT: 6[23](**A**).

Um número maior de pacientes apresentou resolução da esofagite com o uso de esomeprazol 40 mg do que com omeprazol 20 mg, em quatro semanas [75,9% *versus* 64,7% – RRA: 7,3% (IC 95% 4,0% a 10,6%) – NNT: 14], e em oito semanas [94,1% *versus* 86,9% – RRA: 11,1% (IC 95% 6,0% a 16,2%) – NNT: 9]. Com o uso de esomeprazol 20 mg, houve também um número maior de pacientes com resolução, apenas na 4ª semana de tratamento (70,5% *versus* 64,7% – RRA: 5,7% (IC 95% 0,4% a 11,0%) – NNT: 18][24]**(A)**.

A resolução de sintomas em quatro semanas foi semelhante, independente se o tratamento foi com esomeprazol 20 mg ou 40 mg ou com omeprazol 20 mg[25]**(A)**.

Esomeprazol (40 mg) *versus* lansoprazol (30 mg)

O uso de esomeprazol 40 mg foi superior quando comparado ao lansoprazol 30 mg na resolução da esofagite de refluxo, com porcentagem de cura em quatro semanas de 58,6% *versus* 49,4% – RRA: 9,3% (IC 95% 3,0% a 15,6%) – NNT: 11, e em oito semanas de 82,4% *versus* 77,5% – RRA: 15,0% (IC 95% 14,5% a 19,5%) – NNT: 7[26]**(A)**.

Em pacientes com esofagite erosiva, o tratamento com esomeprazol 40 mg é superior ao lansoprazol 30 mg, com índice de cura, em quatro semanas, de 79,4% *versus* 75,1% – RRA: 4,3% (IC 95% 2,0% a 6,6%) – NNT: 23, e em oito semanas, de 92,6% *versus* 88,8% – RRA: 3,8% (IC 95% 2,2% a 5,4%) – NNT: 26[27]**(A)**.

Pantoprazol (40 mg) *versus* omeprazol (40 mg)

A porcentagem de pacientes que tiveram a esofagite curada nos tratamentos com pantoprazol 40 mg e omeprazol 40 mg foi equivalente, sendo em quatro semanas de 65,3% e 66,3%, e em oito semanas, de 84,3% e 84,9%, respectivamente[28]**(A)**.

Após o tratamento com pantoprazol 20 mg ou omeprazol 20 mg, os índices de resolução da esofagite foram equivalentes, seja em quatro semanas, 77% *versus* 81%, ou em oito semanas, 81% *versus* 88%, respectivamente[29]**(A)**.

Em pacientes com esofagite erosiva, os tratamentos com pantoprazol 40 mg ou omeprazol 20 mg são equivalentes, com índices de resolução de 74% e 78% em quatro semanas, respectivamente, e de 90% e 94%, em oito semanas, respectivamente[30]**(A)**.

A melhora da pirose em pacientes com esofagite de refluxo erosiva é semelhante no tratamento com pantoprazol 40 mg ou com omeprazol 20 mg[31]**(A)**.

Rabeprazol (20 mg) *versus* omeprazol (20 mg)

Em quatro e em oito semanas de tratamento, a resolução da esofagite obtida com o rabeprazol 20 mg ou com omeprazol 20 mg é semelhante, variando os índices entre 81% para ambos os tratamentos em quatro semanas e 92% *versus* 94% em oito semanas, respectivamente[32]**(A)**.

Lansoprazol (30 mg) *versus* omeprazol (20 mg) e/ou *versus* pantoprazol (40 mg)

Com relação à melhora da pirose, em quatro ou oito semanas, o lansoprazol 30 mg é semelhante ao omeprazol 20 mg e ao pantoprazol 40 mg[31]**(A)**.

Não há diferença nos índices de resolução da pirose em pacientes com esofagite erosiva, quando tratados com lansoprazol 30 mg ou omeprazol 20 mg, em quatro semanas (77,2% *versus* 76,2%) ou em oito semanas (84,3% *versus* 83,0%)[33]**(A)**.

Os índices de resolução da esofagite em quatro e oito semanas foram equivalentes, sendo 70% e 87%, respectivamente, com o lansoprazol, e 63% e 82%, respectivamente, com o omeprazol[34]**(A)**.

Rabeprazol (10 mg) *versus* esomeprazol (20 mg)

O tempo necessário para se obter 24 horas livre dos sintomas de pirose e regurgitação é semelhante quando se utiliza rabeprazol 10 mg ou esomeprazol 20 mg no tratamento da DRGE não erosiva. Também com relação à melhora global de sintomas referida pelos pacientes, duas formas de tratamento têm resultados semelhantes (96% *versus* 87,9% – NS)[35]**(A)**.

Recomendações

Esomeprazol 20/40 mg, lansoprazol 30 mg, omeprazol 20/40 mg, pantoprazol 40 mg e rabeprazol 20 mg são equivalentes no tratamento de pacientes com DRGE erosiva.

Esomeprazol 20/40 mg, omeprazol 20 mg, pantoprazol 20 mg e rabeprazol 10 mg são equivalentes no tratamento de pacientes com DRGE não erosiva.

4. Existe diferença no tratamento da DRGE erosiva e da não erosiva?

Esomeprazol

Em pacientes com DRGE erosiva, o esquema de manutenção em seis meses de tratamento com esomeprazol 40 mg, 20 mg ou 10 mg reduz o risco de descontinuidade no tratamento em 59,5% (IC 95% 48,9-70,1), NNT: 2; em 52,6% (IC 95% 41,1-64,1), NNT: 2; em 30,8% (IC 95% 17,1-44,5), NNT: 3, respectivamente. Além disso, reduz o risco de permanência da esofagite em 51,8% (IC 95% 40-60,3), NNT: 2; e em 43,4% (IC 95% 30,8-56), NNT: 2, nas doses de 40 mg e 20 mg, respectivamente. Com relação à pirose, a análise por Intenção de Tratamento (ITT) demonstra redução do risco de sintomas em 44,8% (IC 95% 32,8-56,8), NNT: 2; 38,3% (IC 95% 26,5-50,1), NNT: 3; e 21,3% (IC 95% 9,7-32,9), NNT: 5, com as doses de 40 mg, 20 mg e 10 mg, respectivamente[36]**(A)**.

Em pacientes com DRGE erosiva, após seis meses, o uso de esomeprazol 40 mg, 20 mg ou 10 mg reduz o risco de manutenção da esofagite em seis meses, em 63,2% (IC 95% 52-75,2), NNT: 2; em 63,2% (IC 95% 52-75,2), NNT: 2;

em 27,2% (IC 95% 12,1-42,3), NNT: 4, respectivamente. Reduz ainda o risco de descontinuidade do tratamento em 59,7% (IC 95% 46,2-71,2), NNT: 2; 67,2% (IC 95% 55,7-78,7), NNT: 2, respectivamente[37]**(A)**.

Em pacientes com DRGE não erosiva, a pirose noturna foi tratada em 53,1% (111/209), 50,5% (111/220), e 12,7% (28/221) nos pacientes que receberam esomeprazol 40 mg, 20 mg e placebo, respectivamente. A diferença entre o esomeprazol 40 mg e 20 mg *versus* placebo foi de 40,5% (IC 95% 32,4%, 48,5%) e 37,8% (IC 95% 29,9%, 45,7%), respectivamente, com NNT de 2 em ambos os tratamentos. Os distúrbios de sono relacionados à DRGE foram mais bem resolvidos, significativamente, nos pacientes que receberam esomeprazol 40 mg (73,7%) ou 20 mg (73,2%) do que nos com placebo (41,2%), com redução de risco de 32,5% (NNT: 3) e 32,0% (NNT: 3), respectivamente[6]**(A)**.

Em seis meses, a proporção de pacientes com DRGE não erosiva que descontinuaram o tratamento devido ao controle insuficiente da pirose foi significativamente menor entre os pacientes tratados com esomeprazol 20 mg (14%) do que com placebo (51%), com diferença de 37% (IC 95% 7,7-24,7) – NNT: 3[38]**(A)**.

O tratamento com esomeprazol 40 mg ou 20 mg de pacientes com DRGE não erosiva produz redução no risco de pirose em quatro semanas, que varia de 18,8% (IC 95% 8,5-29,1) a 24,5% (IC 95% 14,0-35,0) – NNT: 4 ou 5, com 40 mg, e varia de 20,2% (IC 95% 9,8-30,6) a 29,7% (IC 95% 18,9-40,5) – NNT: 3 ou 5, com 20 mg[7]**(A)**.

O resultado global (DRGE erosiva = 240 e não erosiva = 114) de resposta ao tratamento com esomeprazol 40 mg e 20 mg, durante 12 dias, demonstra que há redução no risco de permanência da pirose de 38,1% (IC 95% 26,4-49,8) – NNT: 3, e em 40,3% (IC 95% 28,6-52,0) – NNT: 2, respectivamente. Os pacientes com DRGE erosiva tiveram maior benefício do que os pacientes sem erosão, com redução do risco de falha terapêutica de 13,3% (IC 95% 3,3-23,3)– NNT: 8[8]**(A)**.

Lansoprazol

Os dados do diário dos pacientes com DRGE não erosiva indicam que, após oito semanas do tratamento com lansoprazol 30 mg ou 15 mg, a persistência de pirose noturna estava presente em 49% e 39% dos pacientes, respectivamente.

Comparado ao placebo, há redução no risco da presença de pirose noturna em 19,3% (IC 95% 2,0-36,6) – NNT: 5, e em 29,2% (IC 95% 11,9-46,5) – NNT: 4, respectivamente. De modo semelhante, a pirose diurna tem sua redução com o uso de 30 mg e 15 mg, em 19,3% (IC 95% 3,6-35,0) – NNT: 5, e em 24,6% (IC 95% 8,5-40,7) – NNT: 4, respectivamente[9]**(A)**.

Omeprazol

A proporção de pacientes com DRGE erosiva que manteve a resolução da esofagite após seis meses foi de 43,3% com 20 mg de omeprazol, 39,7% com 10 mg e 0% com o placebo. O número necessário para tratar é de 2, para ambas as doses[10]**(A)**.

O índice de recorrência da esofagite em 18 meses é de 40% com omeprazol 10 mg e 85% com placebo, sendo que a diferença significativa de 45% (IC 95% 34,6-55,4) confere NNT de 2. Com relação à permanência de sintomas, não há diferença entre omeprazol (53%) e placebo (56%)[39](A).

Após seis meses do uso de omeprazol 20 mg ou 10 mg em pacientes com DRGE não erosiva, houve redução do risco de pirose em 27,6% (IC 95% 17,4-37,8), NNT: 4, e em 13,8% (IC 95% 2,7-24,9), NNT: 7, respectivamente[40]**(A)**.

Em 24 semanas de tratamento com omeprazol 10 mg, os pacientes com DRGE não erosiva têm redução no risco de descontinuidade em 24,9% (IC 95% 16,6-33,2) – NNT: 4, de persistência da pirose em 28,8% (IC 95% 20,9-36,7) – NNT: 3, e de recorrência dos sintomas de 28,4% (IC 95% 20,5-36,3) – NNT: 4[41]**(A)**.

Nos pacientes com DRGE submetidos a tratamento com omeprazol 20 mg por quatro semanas, há redução no risco da permanência de pirose em 38,2% (IC 95% 26,0-50,4) – NNT: 3, e de regurgitação em 28,7% (IC 95% 16,1-41,3) – NNT: 3[42]**(A)**.

O índice de falha terapêutica ocorreu em menor número nos pacientes com DRGE não erosiva que foram tratados com omeprazol 20 mg. A redução no risco de falha, em quatro e oito semanas, é de 53,2% (IC 95% 44,0-62,4) – NNT: 2, e de 46,2% (IC 95% 36,5-55,9) – NNT: 2, respectivamente[11]**(A)**.

Durante quatro semanas, o tratamento de pacientes com DRGE não erosiva com omeprazol 20 mg resultou em redução do risco de persistência de pirose e de insatisfação em 33,0% (IC 95% 23,6-42,4) – NNT: 3, e 34,0% (IC 95% 23,9-45,9) – NNT: 3, respectivamente. Ao utilizar-se omeprazol 10 mg, a redução foi de 17,9% (IC 95% 8,8-27,0) – NNT: 6, e de 25,9% (IC 95% 14,7-37,1) – NNT 4, respectivamente[12]**(A)**.

Pantoprazol

Os índices de resolução da esofagite em quatro semanas foram de 42%, 55% e 72%, com o uso de pantoprazol 10 mg, 20 mg e 40 mg, respectivamente, o que, comparado ao placebo, produz redução no risco de esofagite em 27,4% (IC 95% 16,8-38,0) – NNT: 4; 40,6% (IC 95% 30,0-51,2) – NNT: 2 e 57,7% (IC 95% 47,6-67,8) – NNT: 2, respectivamente. A redução de risco de esofagite em oito semanas foi de 26,3% (IC 95% 13,8-38,8) – NNT: 4; 45,3% (IC 95% 33,4-57,2) – NNT: 2, e 55,5% (IC 95% 44,3-66,7) – NNT: 2, com pantoprazol 10 mg, 20 mg e 40 mg, respectivamente. A persistência de pirose matutina e diurna, nos pacientes tratados com 40 mg de pantoprazol, em oito semanas, foi de 21,0% e 18,0%, respectivamente, sendo a redução do risco de 49,9% (IC 95% 38,3-61,5) – NNT: 2, matutina, e de 26,0% (13,8-38,2) – NNT: 4 noturna[13]**(A)**.

O tratamento de manutenção com pantoprazol de 20 mg, por seis meses, de pacientes com esofagite de refluxo tratado com IBP, reduz o risco de recorrência da esofagite em 38,5% (IC 95% 21,4-55,6) – NNT: 3 e de incidência em sintomas de refluxo em 45,5% (IC 95% 28,6-62,4) – NNT: 2[43]**(A)**.

O tratamento de manutenção de pacientes com DRGE não erosiva por seis meses, com pantoprazol 20 mg, reduz o risco de descontinuidade em 15,1% (IC 95% 8,9-21,3) – NNT: 7[44]**(A)**.

Rabeprazol

Em pacientes com esofagite de refluxo, o tratamento com rabeprazol 10 mg e 20 mg reduz os riscos de: 1) descontinuidade terapêutica em 45,7% (IC 95% 31,2-60,2) – NNT: 2, e em 58,5% (IC 95% 45,8-71,2) – NNT: 2, respectivamente; 2) recorrência da esofagite em 45,7% (IC 95% 31,0-60,4) – NNT: 2, e em 64,1% (IC 95% 51,5-76,7) – NNT: 2, respectivamente; 3) persistência de sintomas em 51,4% (IC 95% 37,7-65,1) – NNT: 2, e em 59,6% (IC 95% 46,5-72,7) – NNT:2, respectivamente[45]**(A)**.

Em pacientes com esofagite de refluxo, o tratamento com rabeprazol 10 mg ou 20 mg produz redução no risco, em um ano, de: 1) descontinuidade terapêutica em 55,9% (IC 95% 44,3-67,5) – NNT: 2, e em 64,2% (IC 95% 53,8-74,6) – NNT: 2, respectivamente; 2) recorrência da esofagite em 62,7% (IC 95% 51,7-73,7) – NNT: 2, e em 71,0% (IC 95% 61,1-80,9) – NNT: 1, respectivamente; 3) recorrência da pirose em 41,2% (IC 95% 28,4-54,0) – NNT: 2, e em 51,5% (IC 95% 39,5-63,5) – NNT: 2, respectivamente[46]**(A)**.

Em pacientes com DRGE, o uso de rabeprazol 20 mg por quatro semanas reduz o risco de permanência da pirose em 28,6% (IC 95% 18,9-38,3) – NNT: 3; e de regurgitação em 35,2% (IC 95% 21,7-48,7) – NNT: 3[47]**(A)**.

Durante o tratamento de seis meses de pacientes com DRGE não erosiva, com rabeprazol 10 mg, houve redução no risco de descontinuidade de 14,4% (IC 95% 7,2-21,6) – NNT: 7; e de controle inadequado dos sintomas de 11,2% (IC 95% 2,6-19,8) – NNT: 9[48]**(A)**.

O tratamento por quatro semanas de pacientes com DRGE não erosiva, com rabeprazol 10 mg ou 20 mg, produz redução no risco de permanência da pirose em 25,2% (IC 95% 13,5-36,9) – NNT: 4 e em 25,5% (IC 95% 14,0-37,0) – NNT: 4, respectivamente. E reduz o risco de insatisfação na melhora de sintomas em 23,8% (IC 95% 7,3-40,3) – NNT: 4 e em 24,3% (IC 95% 8,0-40,6) – NNT: 4[15]**(A)**.

Recomendações

Em pacientes com DRGE erosiva e não erosiva, o uso de esomeprazol nas doses de 20 mg e 40 mg produz benefício em relação à pirose, com NNT que varia entre 2 e 3. Os pacientes com DRGE erosiva têm menor falha terapêutica – NNT: 8. Em pacientes com DRGE erosiva, o uso de esomeprazol nas doses de 20 mg e 40 mg tem benefícios com relação aos desfechos descontinuidade do tratamento, redução na esofagite e na pirose, com NNT que varia de 2 a 5. Em pacientes com DRGE não erosiva, o uso de esomeprazol nas doses de 20 mg e 40 mg tem benefícios em relação aos desfechos descontinuidade do tratamento, redução dos distúrbios do sono e na pirose, com NNT que varia de 2 a 5.

Em pacientes com DRGE não erosiva, o uso de lansoprazol nas doses de 15 mg e 30 mg produz redução na pirose (diurna ou noturna), com NNT que varia entre 4 e 5.

Em pacientes com DRGE erosiva, o uso de omeprazol nas doses de 10 mg e 20 mg produz benefício com relação aos desfechos resolução da esofagite e redução na recorrência, com NNT de 2.

Em pacientes com DRGE não erosiva, o uso de omeprazol nas doses de 10 mg e 20 mg produz benefício em relação aos desfechos pirose, regurgitação, descontinuidade do tratamento, redução na recorrência dos sintomas e falha terapêutica, com NNT que varia entre 2 e 7.

Em pacientes com DRGE erosiva, o uso de pantoprazol nas doses de 10 mg e 20 mg produz benefício com relação aos desfechos resolução da esofagite e redução na recorrência, com NNT de 2. Em pacientes com DRGE não erosiva, o uso de pantoprazol nas doses de 10 mg e 20 mg produz benefício com relação aos desfechos pirose, regurgitação, descontinuidade do tratamento, redução na recorrência dos sintomas e falha terapêutica, com NNT que varia entre 2 e 7.

Em pacientes com DRGE erosiva, o uso de rabeprazol nas doses de 10 mg e 20 mg produz benefício com relação aos desfechos descontinuidade terapêutica, resolução da esofagite, da pirose e redução na recorrência, com NNT que varia de 1 a 2. Em pacientes com DRGE erosiva, o uso de rabeprazol nas doses de 10 mg e 20 mg produz benefício com relação aos desfechos descontinuidade terapêutica, controle dos sintomas, da pirose e da regurgitação, com NNT que varia de 2 a 9.

5. Na DRGE, o inibidor da bomba de prótons deve ser utilizado em dose única ou em duas tomadas diárias?

Em pacientes com DRGE erosiva, o uso de rabeprazol 10 mg em duas tomadas por oito semanas, quando comparado ao rabeprazol 20 mg uma vez ao dia, não aumentou o número de pacientes com melhora ao exame de endoscopia digestiva alta e, além disso, aumentou a gravidade dos sintomas no 3º dia de tratamento[49]**(A)**.

A resposta ao tratamento de pacientes com diagnóstico de DRGE por pHmetria esofágica e endoscopia digestiva alta, com esomeprazol 20 mg (duas tomadas) e 40 mg (uma tomada), por duas semanas, é semelhante, de 79% e 86%, respectivamente[4]**(A)**.

O resultado global (DRGE erosiva = 240 pacientes e DRGE não erosiva = 114 pacientes) de resposta ao tratamento com esomeprazol 40 mg uma vez ao dia e 20 mg duas tomadas, durante 12 dias, é semelhante. Não há

diferença na resposta de sintomas e na cicatrização, quando os pacientes com DRGE erosiva e DRGE não erosiva são analisados separadamente[8]**(A)**.

Recomendação

Em pacientes com DRGE (erosiva e não erosiva), não há diferença na resposta clínica ao tratamento com inibidor de bomba de prótons em duas tomadas, quando comparado à dose única diária.

6. Na doença DRGE não erosiva, a manutenção do inibidor da bomba de prótons deve ser utilizada de maneira contínua, intermitente ou sob demanda?

Em pacientes com DRGE não erosiva, o uso de esomeprazol 20 mg sob demanda, em comparação com o lansoprazol 15 mg contínuo (1x/dia), reduz o risco de descontinuidade do tratamento (por ausência de melhora) em 7% (NNT: 14) e de efeitos adversos (cefaleia e diarreia) em 6,4% (NNT: 16)[50]**(A)**.

Em pacientes com sintomas de DRGE, o tratamento por quatro semanas com esomeprazol 20 mg por dia sob demanda, comparado ao tratamento intermitente com esomeprazol 40 mg por dia, não aumenta o grau de satisfação dos pacientes, mas reduz o número de recidivas de sintomas em seis meses[51](A).

Recomendação

O uso de esomeprazol (20 mg/dia) sob demanda, durante seis meses, reduz a descontinuidade do tratamento (NNT: 14), reduz o número de recidivas (NNT: 1) e o de efeitos adversos (cefaleia e diarreia) (NNT: 16), quando comparado ao uso contínuo (lansoprazol 15 mg/dia) ou intermitente (esomeprazol 40 mg/dia).

7. Na DRGE, o bloqueador histamínico tipo 2 deve ser associado ao inibidor da bomba de prótons?

A porcentagem de tempo com pH > 4 durante a noite foi 51% no grupo IBP (omeprazol 20 mg ou lansoprazol 30 mg 2x/dia), comparado com 96% no grupo associado ao bloqueador H_2 (ranitidina 300 mg, famotidina 40 mg ou nizatidina 300 mg) noturno ($p < 0,0001$). Episódios ácidos noturnos ocorreram em 82% dos pacientes que receberam apenas IBP[52]**(B)**.

O uso de ranitidina (150 mg) noturna, após uma semana de 40 mg de omeprazol, resultou em uma redução significativa ($p < 0,01$) na porcentagem do tempo de pH < 4 intragástrico, quando comparado ao placebo[53]**(B)**.

Adicionar baixa dose de ranitidina (75 mg) auxilia no controle da acidez gástrica noturna, que pode ocorrer na administração convencional do omeprazol[54]**(B)**.

A adição de bloqueador H_2 leva a melhora nos sintomas em 28/39 (72%) pacientes, nos sintomas de refluxo noturnos em 25/34 (74%) pacientes e nos distúrbios do sono em 18/27 (67%) pacientes[55]**(B)**.

A administração de IBP (omeprazol 40 mg) + bloqueador H_2 (ranitidina 300 mg) no 1º dia reduz significativamente a porcentagem de tempo do pH gástrico < 4 para o período supino comparado com IBP apenas (omeprazol 40 mg) ($p < 0,001$). Não há diferença com uma ou duas semanas, e nem em trinta dias[56]**(B)**.

A associação de ranitidina ao deitar reduz a porcentagem de tempo com pH < 4 quando comparada com o omeprazol 20 mg, em 5% quando administrado ranitidina 150 mg e em 6% quando ranitidina 300 mg ($p < 0,01$ *vs*. omeprazol 20 mg 2x/dia mais omeprazol 20 mg ao deitar)[57]**(B)**.

O valor médio da porcentagem de tempo do pH < 4 intragástrico na posição supina com omeprazol 20 mg 2x/dia foi 18,9, comparado com 29,7 com omeprazol + ranitidina 150 mg ($p = 0,003$)[58]**(B)**.

Recomendação

A associação noturna da ranitidina ao IBP auxilia no controle da acidez gástrica, melhorando os sintomas de refluxo e os distúrbios do sono.

8. Na DRGE, o procinético deve ser associado ao inibidor da bomba de prótons?

Em pacientes asmáticos com DRGE (diagnosticados pelo exame de pHmetria), após a terapêutica antirefluxo (omeprazol 20 mg 2x/dia + domperidona 10 mg 3x/dia), quando comparado com o placebo ($p < 0,001$), houve redução significativa no escore de sintomas diurnos de asma (17,4% *versus* 8,9%), no escore de sintomas noturnos de asma (19,6% *versus* 5,4%), no escore de sintomas de refluxo (8,7% *versus* 1,6%) e no uso de medicação de resgate (23,2% *versus* 3,1%)[59]**(A)**.

Em pacientes com sintomas de pirose e/ou regurgitação, não houve diferença na resposta dos sintomas à terapêutica com pantoprazol 40 mg 2x/dia quando comparado com a associação a mosapride 5 mg 3x/dia (69,7% *versus* 89,2%, respectivamente; $p = 0,11$). O escore de sintomas após oito semanas foi significativamente menor nos pacientes que usaram a associação (3,78 ± 3,62 *versus* 1,67 ± 2,09; $p = 0,009$). Em pacientes com DRGE não erosiva não houve diferença significativa entre as duas formas de terapêutica (17/20 no pantoprazol e 7/9 no pantoprazol + mosapride; $p = 0,63$). Na esofagite erosiva, a resposta sintomática ocorreu mais frequentemente na associação, 18/19 (94,7%), do que apenas no pantoprazol 6/13 (46,2%; $p = 0,003$). Entretanto, a resolução endoscópica da esofagite ocorreu igualmente com ambos os regimes (6/11, 54,5% no pantoprazol; 12/17, 70,5% na associação)[60]**(A)**.

Em pacientes com DRGE erosiva, graus II ou III, após quatro e oito semanas de tratamento com pantoprazol 40 mg ou pantoprazol 40 mg + cisapride 20 mg, não houve diferença na resolução endoscópica, sendo esta: 81% e 82%, respectivamente (quatro semanas) e 89% e 90%, respectivamente (oito semanas)[61]**(A)**.

O número de pacientes que continuaram com remissão de sintomas em doze meses de seguimento foi: 28 de 35 (80%) no omeprazol (20 mg/dia e 31 de 35 (89%) no uso de omeprazol + cisapride 30 mg/dia. A terapêutica combinada com omeprazol + cisapride foi significativamente mais efetiva do que apenas a de cisapride (p = 0,003)[62]**(A)**.

Recomendação

Em pacientes com DRGE, erosiva ou não erosiva, é controverso o benefício da associação de procinético ao inibidor de bomba de prótons. Além disso, os principais procinéticos disponíveis em nosso meio (domperidona, bromoprida e metoclopramida) não foram estudados de maneira consistente com relação ao seu uso combinado com IBP nesses pacientes.

9. O uso crônico de inibidor de bomba de prótons causa doença gástrica?

Em um ano de uso de omeprazol 40 mg por dia, a prevalência de protrusão das células parietais aumenta de 18% a 86% (p < 0,001), sem relação com a erradicação do *Helicobacter pylori* (HP). Entretanto, a prevalência de cistos de glândulas fúndicas aumenta de 8% a 35% (p < 0,05), sendo mais prevalente em pacientes submetidos à erradicação do HP (p < 0,05)[63]**(A)**.

Em sete anos, os pacientes com DRGE que permaneceram HP negativo não apresentaram sinais histológicos de doença gástrica. Nos pacientes HP positivo, o uso de omeprazol 20 mg durante sete anos produziu atrofia glandular, o que não se verificou nos pacientes submetidos à cirurgia[64]**(A)**.

Há aumento da hiperplasia das células enterocromafins da mucosa oxíntica em pacientes com DRGE e HP positivo, com o uso crônico de omeprazol 20 mg por cinco anos, quando comparado com o uso de robeprazol 10 ou 20 mg[65]**(A)**.

Em pacientes recebendo 40 mg de omeprazol por dois anos, nos quais não foi efetiva a erradicação do HP, ocorreram os mesmos sinais de gastrite crônica (hiperplasia de células argirofílicas e atrofia), quando comparados aos pacientes em uso crônico apenas de omeprazol 40 mg. Em contraste, os pacientes que permaneceram HP negativo em uso de omeprazol 40 mg tiveram a mesma recuperação histológica encontrada nos pacientes que tiveram sucesso na erradicação[66]**(A)**.

Em pacientes com DRGE HP positivo, o uso por um ano de omeprazol 40 mg determinou padrão de atrofia de mucosa antral gástrica, quando comparado com os submetidos à erradicação[67]**(A)**.

Pacientes com DRGE infectados com HP apresentam mais atrofia de mucosa gástrica do que HP-negativos, sendo que essa alteração histológica progride ao longo de três anos de tratamento. Entretanto, nesses pacientes, não há diferença nas alterações de atrofia gástrica quando se compara o tratamento com omeprazol 20 mg a 40 mg e o tratamento cirúrgico[68]**(A)**.

Recomendação

O uso crônico com omeprazol aumenta ao longo dos anos a prevalência de sinais de atrofia gástrica, principalmente quando associado ao HP, lembrando que a erradicação produz alterações em glândulas fúndicas.

10. No uso crônico de inibidor de bomba de prótons deve-se erradicar o *Helicobacter pylori*? O *Helicobacter pylori* deve ser tratado na DRGE?

Em pacientes com DRGE, após um ano de seguimento, a probabilidade de falha terapêutica (sintomas de DRGE) é maior nos pacientes erradicados do HP (43,2%) do que nos pacientes não erradicados (21,1%)[69]**(A)**.

Em pacientes com DRGE, a erradicação do HP com amoxicilina 2,0 g/dia e claritromicina 1,0 g/dia atinge índices de 88%, com decréscimo em dois anos da inflamação gástrica, apesar de não alterar a necessidade do uso crônico de omeprazol 40 mg/dia ou a presença de sintomas da DRGE[66]**(A)**.

O índice de recorrência em um ano dos sintomas da DRGE não é diferente em pacientes submetidos ou não à erradicação do HP[70]**(A)**.

Ao longo de um ano de uso de omeprazol 40 mg/dia no tratamento da DRGE, os sinais de inflamação crônica são reduzidos quando comparado aos pacientes com o HP não erradicado[67]**(A)**.

Em seis meses de seguimento, a presença de HP influiu nos índices de recorrência dos sintomas da DRGE. A erradicação prolonga o intervalo livre de doença[71]**(A)**.

Recomendação

Em longo prazo (mais que um ano), a erradicação do HP, em pacientes com DRGE, não reduz a presença dos sintomas ou os índices de recorrência, apesar de reduzir os sinais histológicos de inflamação gástrica.

11. Em pacientes com manifestações atípicas da DRGE, quais são o tempo de tratamento e a dose de inibidor de bomba de prótons?

Asma

Na asma, o pantoprazol 40 mg uma vez ao dia, por três meses, não melhora os sintomas e função pulmonar, apesar de melhorar o escore de qualidade de vida[72]**(A)**.

O pantoprazol 40 mg uma vez ao dia, por três meses, não melhora o escore de sintomas nem o de refluxo e não reduz o número de pacientes com pHmetria esofágica alterada[73]**(A)**.

Em pacientes asmáticos, o lansoprazol 30 mg 2x/dia, durante seis meses, reduz o risco de exarcebação dos sintomas (NNT: 8)[74]**(A)**.

Laringite

Em pacientes com laringite, o uso de esomeprazol 40 mg 1x/dia, durante quatro meses, não melhora o escore de qualidade de vida, os sintomas e nem o escore de DRGE[75]**(A)**.

Na laringite, o lansoprazol 30 mg 2x/dia, durante três meses, melhora os sintomas de DRGE (NNT: 2)[76]**(A)**.

Tosse crônica

O lansoprazol 30 mg uma vez comparado a 2x/dia, durante três meses, não apresentou melhora dos sintomas de DRGE e a escala VAS e não reduz o número de pacientes com sintomas[77]**(A)**.

Hiper-reatividade brônquica

O uso de omeprazol 40 mg 2x/dia, por três meses, reduz o risco de pirose (NNT: 2) e o tempo de pH < 4 ao exame de pHmetria esofágica[78]**(A)**.

Dor torácica não cardíaca

O uso de omeprazol 20 mg 2x/dia, por dois meses, aumenta a probabilidade de melhora de sintomas (NNT: 1) e reduz o número de dias com dor e o escore de dor[79]**(A)**.

Recomendação

Em pacientes com sintomas atípicos (asma, hiperatividade brônquica, laringite e dor torácica não cardíaca), há benefício com o uso de IBP em dose dobrada por dois a seis meses (NNT de 1 a 8).

12. Os inibidores da bomba de prótons são diferentes na resposta terapêutica de manutenção da DRGE tratada?

Pantoprazol 20 mg *versus* esomeprazol 20 mg

Em seis meses de manutenção de tratamento de DRGE erosiva, o pantoprazol 20 mg e o esomeprazol 20 mg obtêm o mesmo índice de remissão de sintomas e de esofagite (84% e 85%, respectivamente)[80]**(B)**.

Em seis meses de seguimento, a porcentagem de pacientes que permanece com resolução da esofagite é maior sob tratamento com esomeprazol 20 mg do que com lansoprazol 20 mg [(87% *versus* 74,9% – RRA: 12,1% (IC 95% 9,2% a 15%) – NNT = 8 (NNT 12, 8, 6, e 10 para os graus, segundo classificação de Los Angeles, A, B, C e D, respectivamente)][81]**(A)**.

Lansoprazol 15 mg *versus* esomeprazol 20 mg

O número de pacientes tratados de DRGE erosiva com permanência de remissão endoscópica é superior nos que receberam esomeprazol 20 mg durante seis meses em relação aos que receberam lansoprazol 15 mg (84,8% *versus* 75,8% – RRA: 9,0% (IC 95% 4,1% a 13,9%) – NNT: 11), apesar de não haver diferença entre a presença de pirose (23,6% *versus* 26,2% – NS) e de regurgitação (20% em ambos os esquemas)[82]**(B)**.

Em seis meses de seguimento, a porcentagem de pacientes que permanece com resolução da esofagite é maior sob tratamento com esomeprazol 20 mg do que com lansoprazol 20 mg [(87% *versus* 74,9% – RRA: 12,1% (IC 95% 9,2% a 15%) – NNT: 8 (NNT 12, 8, 6, e 10 para os graus, segundo classificação de Los Angeles) A, B, C e D, respectivamente)][81]**(A)**.

Em seis meses, o esomeprazol 20 mg mantém uma proporção maior de pacientes em remissão do que o lansoprazol 15 mg: 83% *versus* 74%, respectivamente, RRA: 9% (IC 95% 4,4% a 13,6%) – NNT 11[83]**(A)**.

Rabeprazol 10 mg *versus* omeprazol 20 mg

O uso de rabeprazol 10 mg e 20 mg foi equivalente ao omeprazol 20 mg na permanência da resolução da esofagite em 52 semanas[84]**(A)**.

Lansoprazol 30 mg *versus* omeprazol 20 mg

Apenas 3,7% e 5% dos pacientes com DRGE erosiva tratada com lansoprazol e omeprazol, respectivamente, tiveram falha terapêutica em seguimento de seis meses[85]**(A)**.

Não há diferença entre as duas formas de tratamento na proporção de pacientes nos quais houve recorrência da esofagite (sintomas e/ou endoscopia): lansoprazol (9,5%) e omeprazol (9%)[86]**(A)**.

Recomendação

Esomeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, omeprazol 20 mg, pantoprazol 20 mg e rabeprazol 10 mg são equivalentes no tratamento de manutenção de pacientes com DRGE erosiva.

Referências

1. Giannini EG, Zentilin P, Dulbecco P, Vigneri S, Scarlata P, Savarino V. Management strategy for patients with gastroesophageal reflux disease: a comparison between empirical treatment with esomeprazole and endoscopy-oriented treatment. Am J Gastroenterol. 2008;103:267-75.
2. des Varannes SB, Sacher-Huvelin S, Vavasseur F, Masliah C, Le Rhun M, Aygalenq P *et al.* Rabeprazole test for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease: results of a study in a primary care setting. World J Gastroenterol. 2006;12:2569-73.
3. Xia HH, Lai KC, Lam SK, Hu WH, Wong NY, Hui WM *et al.* Symptomatic response to lansoprazole predicts abnormal acid reflux in endoscopy-negative patients with non-cardiac chest pain. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:369-77.
4. Johnsson F, Hatlebakk JG, Klintenberg AC, Román J, Toth E, Stubberöd A *et al.* One-week esomeprazole treatment: an effective confirmatory test in patients with suspected gastroesophageal reflux disease. Scand J Gastroenterol. 2003;38:354-9.
5. Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, Festen HP, Jansen EH, Tuynman HA *et al.* Omeprazole as a diagnostic tool in gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol. 1997;92:1997-2000.
6. Johnson DA, Orr WC, Crawley JA, Traxler B, McCullough J, Brown KA *et al.* Effect of esomeprazole on nighttime heartburn and sleep quality in patients with GERD: a randomized, placebo-controlled trial. Am J Gastroenterol. 2005;100:1914-22.
7. Katz PO, Castell DO, Levine D. Esomeprazole resolves chronic heartburn inpatients without erosive oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther. 2003;18:875-82.

8. Johnsson F, Hatlebakk JG, Klintenberg AC, Román J. Symptom-relieving effect of esomeprazole 40 mg daily in patients with heartburn. Scand J Gastroenterol. 2003;38:347-53.
9. Richter JE, Kovacs TO, Greski-Rose PA, Huang section sign B, Fisher R. Lansoprazole in the treatment of heartburn in patients without erosive oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther. 1999;13:795-804.
10. Laursen LS, Havelund T, Bondesen S, Hansen J, Sanchez G, Sebelin E *et al.* Omeprazole in the long-term treatment of gastro-oesophageal reflux disease. A doubleblind randomized dose-finding study. Scand J Gastroenterol. 1995;30:839-46.
11. Hatlebakk JG, Hyggen A, Madsen PH, Walle PO, Schulz T, Mowinckel P *et al.* Heartburn treatment in primary care: randomised, double blind study for 8 weeks. BMJ. 1999;28;319:550-3.
12. Lind T, Havelund T, Carlsson R, Anker-Hansen O, Glise H, Hernqvist H *et al.*Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. Scand J Gastroenterol. 1997;32:974-9.
13. Richter JE, Bochenek W. Oral pantoprazole for erosive esophagitis: a placebo-controlled, randomized clinical trial. Pantoprazole US GERD Study Group. Am J Gastroenterol. 2000;95:3071-80.
14. Kahrilas PJ, Miner P, Johanson J, Mao L, Jokubaitis L, Sloan S. Efficacy ofrabeprazole in the treatment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. Dig Dis Sci. 2005;50:2009-18.
15. Miner P Jr, Orr W, Filippone J, Jokubaitis L, Sloan S. Rabeprazole in nonerosive gastroesophageal reflux disease: a randomized placebo-controlled trial. Am J Gastroenterol. 2002;97:1332-9.
16. Glatzel D, Abdel-Qader M, Gatz G, Pfaffenberger B. Pantoprazole 40 mg is as effective as esomeprazole 40 mg to relieve symptoms of gastroesophageal reflux disease after 4 weeks of treatment and superior regarding the prevention of symptomatic relapse. Digestion. 2007;75(Suppl 1):69-78.
17. Labenz J, Armstrong D, Lauritsen K, Katelaris P, Schmidt S, Schütze K *et al.* A randomized comparative study of esomeprazole 40 mg versus pantoprazole 40 mg for healing erosive oesophagitis: the EXPO study. Aliment Pharmacol Ther. 2005;21:739-46.
18. Gillessen A, Beil W, Modlin IM, Gatz G, Hole U. 40 mg pantoprazole and 40 mg esomeprazole are equivalent in the healing of esophageal lesions and relief from gastroesophageal reflux diseaserelated symptoms. J Clin Gastroenterol. 2004;38:332-40.
19. Scholten T, Gatz G, Hole U. Once-daily pantoprazole 40 mg and esomeprazole 40 mg have equivalent overall efficacy in relieving GERD-related symptoms. Aliment Pharmacol Ther. 2003;18:587-94.
20. Mönnikes H, Pfaffenberger B, Gatz G, Hein J, Bardhan KD. Novel measurement of rapid treatment success with ReQuest: first and sustained symptom relief as outcome parameters in patients with endoscopy-negative GERD receiving 20 mg pantoprazole or 20 mg esomeprazole. Digestion. 2007;75 (Suppl 1):62-8.
21. Lightdale CJ, Schmitt C, Hwang C, Hamelin B. A multicenter, randomized, double-blind, 8-week comparative trial oflow-dose esomeprazole (20 mg) and standard-dose omeprazole (20 mg) in patients with erosive esophagitis. Dig Dis Sci. 2006;51:852-7.
22. Schmitt C, Lightdale CJ, Hwang C, Hamelin B. A multicenter, randomized, double-blind, 8-week comparative trial of standard doses of esomeprazole (40 mg) and omeprazole (20 mg) for the treatment of erosive esophagitis. Dig Dis Sci. 2006;51:844-50.
23. Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, Maton P, Breiter JR, Hwang C *et al.* Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. Am J Gastroenterol. 2001;96:656-65.
24. Kahrilas PJ, Falk GW, Johnson DA, Schmitt C, Collins DW, Whipple J *et al.* Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. The Esomeprazole Study Investigators. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14:1249-58.
25. Armstrong D, Talley NJ, Lauritsen K, Moum B, Lind T, Tunturi-Hihnala H *et al.* The role of acid suppression in patients with endoscopy-negative reflux disease: the effect of treatment with esomeprazole or omeprazole. Aliment Pharmacol Ther. 2004;20:413-21.
26. Fennerty MB, Johanson JF, Hwang C, Sostek M. Efficacy of esomeprazole 40 mg vs. lansoprazole 30 mg for healing moderate to severe erosive oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther. 2005;21:455-63.
27. Castell DO, Kahrilas PJ, Richter JE, Vakil NB, Johnson DA, Zuckerman S *et al.* Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis. Am J Gastroenterol. 2002;97:575-83.
28. Körner T, Schütze K, van Leendert RJ, Fumagalli I, Costa Neves B, Bohuschke M *et al.* Comparable efficacy of pantoprazole and omeprazole in patients with moderate to severe reflux esophagitis. Results of a multinational study. Digestion. 2003;67:6-13.
29. Bardhan KD, Van Rensburg C. Comparable clinical efficacy and tolerability of 20 mg pantoprazole and 20 mg omeprazole in patients with grade I reflux oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther. 2001;15:1585-91.
30. Mössner J, Hölscher AH, Herz R, Schneider A. A double-blind study of pantoprazole and omeprazole in the treatment of reflux oesophagitis: a multicentre trial. Aliment Pharmacol Ther. 1995;9:321-6.
31. Mulder CJ, Westerveld BD, Smit JM, Oudkerk Pool M, Otten MH, Tan TG *et al.* A double-blind, randomized comparison of omeprazole Multiple Unit Pellet System (MUPS) 20 mg, lansoprazole 30 mg and pantoprazole 40 mg in symptomatic reflux oesophagitis followed by 3 months of omeprazole MUPS maintenance treatment: a Dutch multicentre trial. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2002;14:649-56.
32. Dekkers CP, Beker JA, Thjodleifsson B, Gabryelewicz A, Bell NE, Humphries TJ. Double-blind comparison [correction of Double-blind, placebo-controlled comparison] of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. The European Rabeprazole Study Group. Aliment Pharmacol Ther. 1999;13:49-57.
33. Richter JE, Kahrilas PJ, Sontag SJ, Kovacs TO, Huang B, Pencyla JL. Comparing lansoprazole and omeprazole in onset of heartburn relief: results of a randomized, controlled trial in erosive esophagitis patients. Am J Gastroenterol. 2001;96:3089-98.
34. Mee AS, Rowley JL. Rapid symptom relief in reflux oesophagitis: a comparison of lansoprazole and omeprazole. Aliment Pharmacol Ther. 1996;10:757-63.
35. Fock KM, Teo EK, Ang TL, Chua TS, Ng TM, Tan YL. Rabeprazole vs esomeprazole in non-erosive gastroesophageal reflux disease: a randomized, double-blind study in urban Asia. World J Gastroenterol. 2005;11:3091-8.
36. Vakil NB, Shaker R, Johnson DA, Kovacs T, Baerg RD, Hwang C *et al.* The new proton pump inhibitor esomeprazole is effective as a maintenance therapy in GERD patients with healed erosive oesophagitis: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. Aliment Pharmacol Ther. 2001;15:927-35.
37. Johnson DA, Benjamin SB, Vakil NB, Goldstein JL, Lamet M, Whipple J *et al.* Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms: a randomized, double-blind, placebocontrolled study of efficacy and safety. Am J Gastroenterol. 2001;96:27-34.
38. Talley NJ, Lauritsen K, Tunturi-Hihnala H, Lind T, Moum B, Bang C *et al.* Esomeprazole 20 mg maintains symptom control in endoscopy-negative gastrooesophageal reflux disease: a controlled trial of 'on-demand' therapy for 6 months. Aliment Pharmacol Ther. 2001;15:347-54.
39. Bardhan KD, Cherian P, Vaishnavi A, Jones RB, Thompson M, Morris P *et al.* Erosive oesophagitis: outcome of repeated long term maintenance treatment with low dose omeprazole 10 mg or placebo. Gut. 1998;43:458-64.
40. Lind T, Havelund T, Lundell L, Glise H, Lauritsen K, Pedersen SA *et al.* Ondemand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis: a placebocontrolled randomized trial. Aliment Pharmacol Ther. 1999;13:907-14.
41. Venables TL, Newland RD, Patel AC, Hole J, Copeman MB, Turbitt ML. Maintenance treatment for gastro-oesophageal reflux disease. A placebo-controlled evaluation of 10 milligrams omeprazole once daily in general practice. Scand J Gastroenterol. 1997;32:627-32.
42. Bate CM, Griffin SM, Keeling PW, Axon AT, Dronfield MW, Chapman RW *et al.* Reflux symptom relief with omeprazole in patients without unequivocal oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther. 1996;10:547-55.

43. Pilotto A, Leandro G, Franceschi M; Ageing and Acid-Related Disease Study Group. Short- and long-term therapy for reflux oesophagitis in the elderly: a multicentre, placebo-controlled study with pantoprazole. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:1399-406.
44. Kaspari S, Kupcinskas L, Heinze H, Berghöfer P. Pantoprazole 20 mg on demand is effective in the long-term management of patients with mild gastrooesophageal reflux disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005;17:935-41.
45. Caos A, Moskovitz M, Dayal Y, Perdomo C, Niecestro R, Barth J. Rabeprazole for the prevention of pathologic and symptomatic relapse of erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease. Rebeprazole Study Group. Am J Gastroenterol. 2000;95:3081-8.
46. Birbara C, Breiter J, Perdomo C, Hahne W. Rabeprazole for the prevention of recurrent erosive or ulcerative gastrooesophageal reflux disease. Rabeprazole Study Group. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000;12:889-97.
47. Kahrilas PJ, Miner P, Johanson J, Mao L, Jokubaitis L, Sloan S. Efficacy of rabeprazole in the treatment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. Dig Dis Sci. 2005;50:2009-18.
48. Bytzer P, Blum A, De Herdt D, Dubois D. The Trial Investigators. Six-month trial of on-demand rabeprazole 10 mg maintains symptom relief in patients with non-erosive reflux disease. Aliment Pharmacol Ther. 2004;20:181-8.
49. Delchier JC, Cohen G, Humphries TJ. Rabeprazole, 20 mg once daily or 10 mg twice daily, is equivalent to omeprazole, 20 mg once daily, in the healing of erosive gastrooesophageal reflux disease. Scand J Gastroenterol. 2000;35:1245-50.
50. Tsai HH, Chapman R, Shepherd A, McKeith D, Anderson M, Vearer D *et al.* Esomeprazole 20 mg on-demand is more acceptable to patients than continuous lansoprazole 15 mg in the long-term maintenance of endoscopy-negative gastrooesophageal reflux patients: the COMMAND Study. Aliment Pharmacol Ther. 2004;20:657-65.
51. Meineche-Schmidt V, Juhl HH, Østergaard JE, Luckow A, Hvenegaard A. Costs and efficacy of three different esomeprazole treatment strategies for longterm management of gastro-oesophageal reflux symptoms in primary care. Aliment Pharmacol Ther. 2004;19:907-15.
52. Xue S, Katz PO, Banerjee P, Tutuian R, Castell DO. Bedtime H2 blockers improve nocturnal gastric acid control in GERD patients on proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther. 2001;15:1351-6.
53. Orr WC, Harnish MJ. The efficacy of omeprazole twice daily with supplemental H2 blockade at bedtime in the suppression of nocturnal oesophageal and gastric acidity. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:1553-8.
54. Robinson M, Rodriguez-Stanley S, Ciociola AA, Filinto J, Zubaidi S, Miner PB Jr *et al.* Control of nocturnal gastric acidity: a role for low dose bedtime ranitidine to supplement daily omeprazole. Dig Dis Sci. 2002;47:265-73.
55. Rackoff A, Agrawal A, Hila A, Mainie I, Tutuian R, Castell DO. Histamine-2 receptor antagonists at night improve gastroesophageal reflux disease symptoms for patients on proton pump inhibitor therapy. Dis Esophagus. 2005;18:370-3.
56. Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, Richter JE. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. Gastroenterology. 2002;122:625-32.
57. Peghini PL, Katz PO, Castell DO. Ranitidine controls nocturnal gastric acid breakthrough on omeprazole: a controlled study in normal subjects. Gastroenterology. 1998;115:1335-9.
58. Khoury RM, Katz PO, Hammod R, Castell DO. Bedtime ranitidine does not eliminate the need for a second daily dose of omeprazole to suppress nocturnal gastric pH. Aliment Pharmacol Ther. 1999; 13:675-8.
59. Sharma B, Sharma M, Daga MK, Sachdev GK, Bondi E. Effect of omeprazole and domperidone on adult asthmatics with gastroesophageal reflux. World J Gastroenterol. 2007;13:1706-10.
60. Madan K, Ahuja V, Kashyap PC, Sharma MP. Comparison of efficacy of pantoprazole alone *versus* pantoprazole plus mosapride in therapy of gastroesophageal reflux disease: a randomized trial. Dis Esophagus. 2004;17:274-8.
61. van Rensburg CJ, Bardhan KD. No clinical benefit of adding cisapride to pantoprazole for treatment of gastro-oesophageal reflux disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001;13:909-14.
62. Vigneri S, Termini R, Leandro G, Badalamenti S, Pantalena M, Savarino V *et al.* A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. N Engl J Med. 1995;333:1106-10.
63. Cats A, Schenk BE, Bloemena E, Roosedaal R, Lindeman J, Biemond I *et al.* Parietal cell protrusions and fundic gland cysts during omeprazole maintenance treatment. Hum Pathol. 2000;31:684-90.
64. Lundell L, Havu N, Miettinen P, Myrvold HE, Wallin L, Julkunen R *et al.* Changes of gastric mucosal architecture during longterm omeprazole therapy: results of a randomized clinical trial. Aliment Pharmacol Ther. 2006;23:639-47.
65. Rindi G, Fiocca R, Morocutti A, Jacobs A, Miller N, Thjodleifsson B *et al.* Effects of 5 years of treatment with rabeprazole or omeprazole on the gastric mucosa. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005;17:559-66.
66. Kuipers EJ, Nelis GF, Klinkenberg-Knol EC, Snel P, Goldfain D, Kolkman JJ *et al.* Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomised controlled trial. Gut. 2004;53:12-20.
67. Moayyedi P, Wason C, Peacock R, Walan A, Bardhan K, Axon AT *et al.* Changing patterns of *Helicobacter pylori* gastritis in long-standing acid suppression. Helicobacter. 2000;5:206-14.
68. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Pedersen SA, Thor K, Andersson A *et al.* Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. Nordic Gerd Study Group. Gastroenterology. 1999;117:319-26.
69. Wu JC, Chan FK, Ching JY, Leung WK, Hui Y, Leong R *et al.* Effect of *Helicobacter pylori* eradication on treatment of gastro-oesophageal reflux disease: a double blind, placebo controlled, randomised trial. Gut. 2004;53:174-9.
70. Moayyedi P, Bardhan C, Young L, Dixon MF, Brown L, Axon AT. *Helicobacter pylori* eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology. 2001;121:1120-6.
71. Schwizer W, Thumshirn M, Dent J, Guldenschuh I, Menne D, Cathomas G *et al. Helicobacter pylori* and symptomatic relapse of gastro-oesophageal reflux disease: a randomised controlled trial. Lancet. 2001;357:1738-42.
72. dos Santos LH, Ribeiro IO, Sánchez PG, Hetzel JL, Felicetti JC, Cardoso PF. Evaluation of pantoprazol treatment response of patients with asthma and gastroesophageal reflux: a randomized prospective double-blind placebo-controlled study. J Bras Pneumol. 2007;33:119-27.
73. Wo JM, Koopman J, Harrell SP, Parker K, Winstead W, Lentsch E. Double-blind, placebo-controlled trial with single-dose pantoprazole for laryngopharyngeal reflux. Am J Gastroenterol. 2006;101:1972-8.
74. Littner MR, Leung FW, Ballard ED 2nd, Huang B, Samra NK; Lansoprazole Asthma Study Group. Effects of 24 weeks of lansoprazole therapy on asthma symptoms, exacerbations, quality of life, and pulmonary function in adult asthmatic patients with acid reflux symptoms. Chest. 2005;128:1128-35.
75. Vaezi MF, Richter JE, Stasney CR, Spiegel JR, Iannuzzi RA, Crawley JA *et al.* Treatment of chronic posterior laryngitis with esomeprazole. Laryngoscope. 2006;116:254-60.
76. El-Serag HB, Lee P, Buchner A, Inadomi JM, Gavin M, McCarthy DM. Lansoprazole treatment of patients with chronic idiopathic laryngitis: a placebo-controlled trial. Am J Gastroenterol. 2001;96:979-83.
77. Baldi F, Cappiello R, Cavoli C, Ghersi S, Torresan F, Roda E. Proton pump inhibitor treatment of patients with gastroesophageal reflux-related chronic cough: a comparison between two different daily doses of lansoprazole. World J Gastroenterol. 2006;12:82-8.
78. Boeree MJ, Peters FT, Postma DS, Kleibeuker JH. No effects of high-dose omeprazole in patients with severe airway hyperresponsiveness and (a)symptomatic gastro-oesophageal reflux. Eur Respir J. 1998;11:1070-4.
79. Achem SR, Kolts BE, MacMath T, Richter J, Mohr D, Burton L *et al.* Effects of omeprazole *versus* placebo in treatment of noncardiac chest pain and gastroesophageal reflux. Dig Dis Sci. 1997;42:2138-45.
80. Goh KL, Benamouzig R, Sander P, Schwan T. EMANCIPATE. Efficacy of pantoprazole 20 mg daily compared with esomeprazole 20 mg daily in the maintenance of healed gastroesophageal reflux disease: a randomized, double-blind comparative trial – the EMANCIPATE study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007;19:205-11.

81. Labenz J, Armstrong D, Lauritsen K, Katelaris P, Schmidt S, Schütze K *et al.* Esomeprazole 20 mg vs. pantoprazole 20 mg for maintenance therapy of healed erosive oesophagitis: results from the EXPO study. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22:803-11.
82. Devault KR, Johanson JF, Johnson DA, Liu S, Sostek MB. Maintenance of healed erosive esophagitis: a randomized sixmonth comparison of esomeprazole twenty milligrams with lansoprazole fifteen milligrams. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4:852-9.
83. Lauritsen K, Devière J, Bigard MA, Bayerdörffer E, Mózsik G, Murray F *et al.* Esomeprazole 20 mg and lansoprazole 15 mg in maintaining healed reflux oesophagitis: Metropole study results. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:333-41.
84. Thjodleifsson B, Beker JA, Dekkers C, Bjaaland T, Finnegan V, Humphries TJ. Rabeprazole versus omeprazole in preventing relapse of erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease: a double-blind, multicenter, European trial. The European Rabeprazole Study Group. Dig Dis Sci. 2000;45:845-53.
85. Johnsson F, Moum B, Vilien M, Grove O, Simren M, Thoring M. On-demand treatment in patients with oesophagitis and reflux symptoms: comparison of lansoprazole and omeprazole. Scand J Gastroenterol. 2002;37:642-7.
86. Carling L, Axelsson CK, Forssell H, Stubberöd A, Kraglund K, Bonnevie O *et al.* Lansoprazole and omeprazole in the prevention of relapse of reflux oesophagitis: a long-term comparative study. Aliment Pharmacol Ther. 1998;12:985-90.