

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS E
DEFICIÊNCIA DE MAGNÉSIO: UM CORTE TRANSVERSAL

BRUNA MARIA ASCOLI

Porto Alegre
2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS E
DEFICIÊNCIA DE MAGNÉSIO: UM CORTE TRANSVERSAL

BRUNA MARIA ASCOLI

Orientador: Tânia Weber Furlanetto

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências
Médicas, UFRGS, como requisito para
obtenção do título de Mestre

Porto Alegre

2012

Dedicatória

Aos meus maiores mestres: Moacir Ascoli e Carmen Helena Ortolan Ascoli.

Agradecimentos

Agradeço à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, à Faculdade de Medicina e o Hospital de Clínicas de Porto Alegre por possibilitarem a realização deste trabalho;

À Tânia Furlanetto e Gustavo Faulhaber: pelas oportunidades, pela paciência interminável, por tantos votos de confiança e pelo conhecimento dividido;

Às colegas queridas da hematologia- Weinmann: por tantos plantões trocados, por compartilharem expectativas e ansiedades e pelas ausências aguentadas. Aos gestores por permitirem essas ausências e pelo incentivo ao longo desses dois anos;

Ao meu amor César Luciano Reginato pela cumplicidade, por me manter na luta nas tantas vezes em que pensei não ser capaz, pela companhia, pelo carinho e principalmente por me ensinar a ver a vida de outra maneira ;

Às manas Aline Maria Ascoli e Juliana Maria Ascoli por cuidarem de mim, por serem minhas parceiras e meu exemplo, sempre;

Aos meu pais Moacir Ascoli e Carmen Helena Ortolan Ascoli por absolutamente tudo, pelo apoio maior que incondicional, por terem deixado tantos sonhos de lado para que os meus fossem realizados.

"Querem que vos ensine o modo de chegar à ciência verdadeira? Aquilo que se sabe, saber que se sabe; aquilo que não se sabe, saber que não se sabe; na verdade é este o saber."

(Confúcio)

Resumo

Introdução: Os inibidores de bomba de prótons (IBP) são medicamentos muito usados e estão indicados no tratamento de doenças pépticas. São drogas consideradas seguras, com pouca incidência de efeitos adversos. Entretanto há relatos recentes de séries de caso associando uso de IBP e deficiência de magnésio. O magnésio é um cátion de grande importância em diversos processos bioquímicos e a sua homeostase é regulada pela absorção intestinal, metabolismo ósseo e excreção renal. **Objetivos:** Devido ao pouco conhecimento atual em relação à associação entre hipomagnesemia e o uso crônico de IBP, o objetivo deste trabalho foi determinar a prevalência deste distúrbio eletrolítico e seus fatores associados em pacientes internados em duas equipes de Medicina Interna do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). **Métodos:** O estudo consistiu em um corte-transversal. Amostras de sangue e urina foram coletadas no período da manhã, após pelo menos 4 horas de jejum. Dados, tais como, idade, sexo, uso de IBP, hora e indicação de uso de IBP, o uso de outras medicações, e co-morbidades foram obtidos dos prontuários médicos. Pacientes com diarreia ou vômito, uso crônico de álcool, diabetes mellitus descompensado foram excluídos. Pacientes com uso crônico de laxantes, diuréticos e outras drogas relacionadas com a deficiência de magnésio, tais como a anfotericina B, aminoglicosídeos, e ciclosporina, também foram excluídos. **Resultados:** De setembro de 2010 a Junho de 2011 cerca de 800 pacientes foram admitidos na ala de emergência da medicina interna. Destes, 635 pacientes tinham critérios de exclusão, 14 pacientes se recusaram a participar, então 151 pacientes foram incluídos no estudo. Todos os pacientes tinham níveis normais de magnésio no soro. Não houve diferença entre a média dos níveis séricos de magnésio homens e mulheres. Não houve correlação entre a idade, níveis séricos de fósforo e potássio, com níveis séricos de magnésio. Albumina, creatinina, e cálcio foram positivamente correlacionados com níveis séricos de magnésio. Após a regressão linear múltipla, apenas os níveis séricos de albumina e creatinina foram independentemente associados com níveis séricos de magnésio. Quando a fração excrecional de Mg (FEMg) foi calculada após a exclusão dos pacientes que tinham

níveis de creatinina sérica maiores que 1.3mg/dl, a média FEMg foi maior em usuários do PPI quando comparado com os outros pacientes apesar de magnésio no soro significa níveis foram semelhantes entre os grupos. **Conclusão:** A prevalência de hipomagnesemia foi menor do que a observada anteriormente. Isto pode ser devido aos critérios de exclusão deste estudo, que retirou pacientes com comorbidades, ou uso de drogas, comumente associados a hipomagnesemia. Os dados deste estudo mostraram que a associação entre uso IBP e hipomagnesemia é incomum, podendo ser devido a defeitos congênitos no metabolismo de magnésio, que em situações normais podem ser superados pelo organismo, mas na presença do IBP se torna evidente. Os mecanismos através dos quais esse efeito ocorre permanecem obscuros. As limitações deste estudo incluem a falta de um instrumento para medir a adesão ao uso do IBP e o tamanho da amostra. Nenhum paciente apresentou níveis baixos de magnésio, sugerindo que, para permitir o cálculo da prevalência desse efeito adverso, faz-se necessária uma amostra maior.

PALAVRAS-CHAVE

Hipomagnesemia, inibidores da bomba de prótons, prevalência, mecanismo

Abstract

Background: Proton pump inhibitors (PPIs) are widely used and are indicated in the treatment of peptic diseases. They are considered safe, with low incidence of adverse effects. However there are recent reports of case series involving the use of PPI and magnesium deficiency. Magnesium is a cation of great importance in many biochemical processes and its homeostasis is regulated by intestinal absorption, bone metabolism and renal excretion. **Objectives:** Due to the limited knowledge regarding the association between hypomagnesemia and chronic use of PPIs, the objective of this study was to determine the prevalence of electrolyte disturbances and associated factors among hospitalized patients in two teams of Internal Medicine, Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA). **Methods:** A cross-sectional study was designed. Blood and urine samples were collected in the morning, after at least 4 hours of fasting. Data such as age, sex, use of PPIs, time and indication for use of PPIs, the use of other medications, and comorbidities were obtained from medical records. Patients with diarrhea or vomiting, chronic alcohol use, uncompensated diabetes mellitus were excluded. Patients with chronic use of laxatives, diuretics and other drugs related to magnesium deficiency, such as amphotericin B, aminoglycosides, and cyclosporine, were also excluded. **Resultados:** From September 2010 to June 2011 about 800 patients were admitted to the emergency ward of internal medicine. Of these, 635 patients had exclusion criteria, 14 patients refused to participate, so 151 patients were included in the study. All patients had normal levels of serum magnesium. There was no difference between the mean serum magnesium levels of men and women. There was no correlation between age, serum phosphorus and potassium levels with serum magnesium levels. Albumin, creatinine, and calcium were positively correlated with serum magnesium. After multiple linear regression analysis, only serum albumin and creatinine were independently associated with serum magnesium. When the fractional excretion of Mg (FEMg) was calculated after exclusion of patients who had serum creatinine greater than 1.3mg/dl, mean FEMg was higher in the PPI users compared with the non-users, although mean serum magnesium levels were similar between groups. **Conclusion:** The prevalence of hypomagnesemia was lower than

that observed previously. This may be due to the exclusion criteria of this study that withdrew patients with comorbidities, or use of drugs, often associated with hypomagnesemia. Data from this study showed that the association between PPI use and hypomagnesemia is uncommon and may be due to defects in the metabolism of magnesium, which in normal situations can be overcome by the body but in the presence of IBP becomes evident. The mechanisms by which this effect occurs remain unclear. Limitations of this study include the lack of an instrument to measure adherence to the use of PPI and the sample size. No patient had low levels of magnesium, suggesting that, to allow the calculation of the prevalence of this adverse effect, it is necessary a larger sample.

KEYWORDS

Hypomagnesemia, proton pump inhibitors, prevalence, mechanism

Lista de Tabelas

Tabela 1. Causas de hipomagnesemia.....	20
---	----

Lista de Figuras

Figura 1. Homeostase da regulação renal do magnésio.	16
Figura 2. Núcleo dos IBPs.	26
Figura 3. Ativação dos IBPs.	27

Lista de Abreviaturas

AAS	Espectrofotometria de absorção atômica
AINEs	Antiinflamatórios não-esteroidais
COX-2	Ciclo-oxigenase-2
CTE	Células enterocromafínicas
CYS	Cisteína
DRGE	Doença do refluxo gastroesofágico
EGF	Fator de crescimento epidérmico
EGFR	Receptor do fator de crescimento epidérmico
FDA	Food and Drug Administration
FHHNC	Hipomagnesemia com hipercalcúria e nefrocalcinose familiar
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HSH	Hipomagnesemia com hipocalcemia secundária
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IBP	Inibidores da bomba de prótons
OMS	Organização Mundial de Saúde
PTH	Hormônio da paratireóide
SCA	Síndrome coronariana aguda
TRPM6	Receptor do subgrupo da melastatina da família TRP de canais catiônicos

Sumário

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1 Magnésio	13
2.1.1 Distribuição do Magnésio.....	13
2.1.2 Funções.....	13
2.1.3 Metabolismo.....	14
2.1.4 Homeostase.....	16
2.1.5 Aferição do Magnésio.....	17
2.1.6 Hipomagnesemia.....	18
2.1.6.1 Causas de hipomagnesemia.....	19
2.1.6.2 Manifestações clínicas.....	21
2.1.6.3 Tratamento.....	22
2.2 Inibidores da bomba de prótons.....	24
2.2.1 Secreção de ácido gástrico.....	24
2.2.2 Química e mecanismo de ação dos IBPs.....	25
2.2.3 Uso dos IBPs.....	28
2.2.3.1 Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE).....	28
2.2.3.2 Uso na terapia de erradicação do <i>Helicobacter pylori</i>	29
2.2.3.3 Doença péptica.....	30
2.2.3.4 Dispepsia e sintomas dispépticos.....	31
2.2.4 Interações medicamentosas.....	32
2.2.5 Efeitos adversos.....	33
2.2.5.1 Deficiências nutricionais.....	33
2.2.5.2 Aumento do risco de infecções.....	35
2.2.5.3 Hipergastrinemia.....	36
2.3 Hipomagnesemia e uso de IBPs.....	38
3 OBJETIVOS	41
3.1 Objetivo principal.....	41
3.2 Objetivos secundários.....	41
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO	42
5 ARTIGO EM INGLÊS	53
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	63
7 ANEXOS	64

1 Introdução

Os inibidores de bomba de prótons (IBP) são medicamentos muito usados e estão indicados no tratamento de doenças pépticas (1). São drogas consideradas seguras, com pouca incidência de efeitos adversos. Entretanto há relatos recentes de séries de caso associando uso de IBP e deficiência de magnésio (2,3,4,5).

O magnésio é um cátion de grande importância em diversos processos bioquímicos e a sua homeostase é regulada pela absorção intestinal, metabolismo ósseo e excreção renal (3). A deficiência de magnésio pode se apresentar sob a forma de hipomagnesemia ou com níveis séricos normais do mesmo (6,7).

Entre as causas de deficiência de magnésio, as principais são relacionadas a perdas renais e gastrointestinais como síndromes de má-absorção, diarreia, vômitos, doença inflamatória intestinal, uso abusivo de laxativos, desnutrição, alcoolismo, necrose tubular aguda, acidose tubular renal. O uso de fármacos também é uma causa importante, especialmente diuréticos tiazídicos e de alça, anfotericina B, aminoglicosídeos e ciclosporina.

A hipomagnesemia está relacionada a outros distúrbios eletrolíticos como hipocalcemia, hipocalemia e hipofosfatemia, além de hipoparatiroidismo funcional, podendo ocasionar complicações como tetania, convulsões e arritmias cardíacas, caso a deficiência de magnésio não seja prontamente reconhecida e tratada (4).

2 Revisão da literatura

A busca dos artigos científicos utilizados no embasamento teórico deste trabalho foi realizada através da base de dados PUBMED, utilizando como palavras-chave *magnesium*, *hypomagnesemia* e *proton pump inhibitors*.

2.1 Magnésio

2.1.1 Distribuição do magnésio

O magnésio é o quarto cátion mais abundante do organismo, sendo o segundo cátion mais prevalente no meio intracelular. Aproximadamente 60% do conteúdo total de magnésio está mineralizado nos ossos, que constituem o maior reservatório deste íon, enquanto os outros 40% encontram-se no músculo esquelético, nas células sanguíneas ou de outros tecidos. Somente 1% do magnésio está presente no meio extracelular (8).

No soro, 55% do magnésio encontra-se na forma ionizada ou livre (Mg^{2+}), 30% associado a proteínas (principalmente albumina) e 15% complexado com fosfato, citrato e outros ânions. Dentro das células, o magnésio encontra-se compartimentalizado, e a maior parte dele é ligado a moléculas negativamente carregadas. Concentrações significativas desse mineral são encontradas no núcleo, na mitocôndria e no retículo endoplasmático. Do magnésio presente no citosol, 80% está ligado ao ATP. O magnésio livre representa 0,5-5,0% do magnésio intracelular, e esta fração é provavelmente importante como cofator para diversas reações enzimáticas (9).

2.1.2 Funções

O magnésio é cofator de mais de 300 reações enzimáticas, tais como a glicólise e a respiração celular (10,11). Está implicado particularmente nas reações que envolvem ATP e em todas as etapas relacionadas com replicação e transcrição de DNA. Esse cátion desempenha papel importante na estabilização de membranas, condução nervosa, contratibilidade esquelética e miocárdica, transporte de íons e na atividade dos canais de cálcio (8). O magnésio está envolvido na regulação da bomba de sódio-potássio (Na^+/K^+ -ATPase). A deficiência de magnésio reduz a ação desta

ATPase, diminuindo a captação celular de K^+ , resultando em anormalidades na concentração plasmática do potássio, com consequências clínicas como arritmias cardíacas (12).

2.1.3 Metabolismo

Do magnésio proveniente dos alimentos, 24 a 75% é absorvido ao longo de todo o intestino, em um processo que depende das reservas do organismo e do aporte da dieta (13). O intestino delgado é responsável pela maior parte dessa absorção, que ocorre por transporte ativo transcelular e pela via paracelular passiva. A absorção paracelular não é saturável e é desencadeada quando a concentração de magnésio ultrapassa 20 mEq/L no lúmen intestinal. Essa via é controlada pela absorção ativa de Na^+ , seguida pela água (14, 15).

O transporte ativo transcelular é o principal mecanismo de absorção e ocorre em condições de menor concentração intraluminal de magnésio, tornando-se a via utilizada em caso de ingestão diminuída (16, 17). Os mecanismos moleculares do transporte transepitelial, que ocorre quase exclusivamente no cólon, ainda não são completamente compreendidos. Recentemente, estudos genéticos em pacientes com hipomagnesemia com hipocalcemia secundária (HSH) identificaram um receptor do subgrupo melastatina da família TRP de canais catiônicos (TRPM6) como o primeiro componente envolvido diretamente na absorção epitelial de magnésio (18). Nessa doença há perda completa da função do receptor TRPM6 levando a uma redução na absorção intestinal de magnésio, que pode ser acompanhada por diminuição da absorção renal desse cátion.

A proteína TRPM6 configura um canal permeável ao Mg^{2+} , que é localizada na membrana apical dos túbulos renais e na borda em escova das células do duodeno (19). Determinados fármacos, estado ácido-base e vários hormônios têm demonstrado papel na regulação da expressão de TRPM6. Recentemente, o fator de crescimento epidérmico (EGF) e o estrogênio têm sido implicados como hormônios magnesiotrópicos. A estimulação do receptor de EGF (EGFR) leva a uma cascata intracelular que promove o aumento da expressão de TRPM6 na superfície celular. O estrogênio também mostrou estimulação da atividade TRPM6 em tratamentos de

curto prazo, junto ao seu efeito a longo prazo de regular a transcrição de TRPM6 (20). Ainda, há evidências indiretas de que outros hormônios como o PTH, 1,25-dihidroxi-vitamina D, calcitonina, ADH, mineralocorticóides e insulina estimulam a reabsorção renal de magnésio por mecanismos desconhecidos (8).

A expressão de TRPM6 também é sensível à concentração de Mg^{2+} extracelular no rim e intestino. A restrição dietética de Mg^{2+} e a hipomagnesemia modulam esta expressão podendo alterar positivamente a absorção renal e intestinal Mg^{2+} e portanto desempenhando um papel importante na reabsorção e excreção de Mg^{2+} em locais críticos (16).

Os processos envolvidos na regulação renal do magnésio estão resumidos na figura 1 a seguir. Aproximadamente 80% do magnésio sérico total é filtrado nos glomérulos (8). Deste filtrado, apenas 10-15% é reabsorvido passivamente no túbulo proximal, ao contrário do que ocorre com a maioria dos íons, onde este é o maior sítio de reabsorção (21). Sessenta à setenta por cento do magnésio filtrado sofre reabsorção na porção espessa da alça ascendente de Henle (22). Essa reabsorção acontece através do transporte por canais paracelulares controlados por um gradiente eletroquímico positivo gerado pela reciclagem de potássio através da membrana apical (23). Este gradiente permite que o magnésio seja transportado para o sangue, num processo aparentemente facilitado pelas proteínas claudina-16 e claudina-19, expressas nas *tight-junctions* (8). Foi através do estudo da hipomagnesemia com hiper calciúria e nefrocalcinose familiar (FHHNC) que se descobriu que mutações no gene paracelina-1 codificador da claudina 16 levavam à diminuição da reabsorção de magnésio.

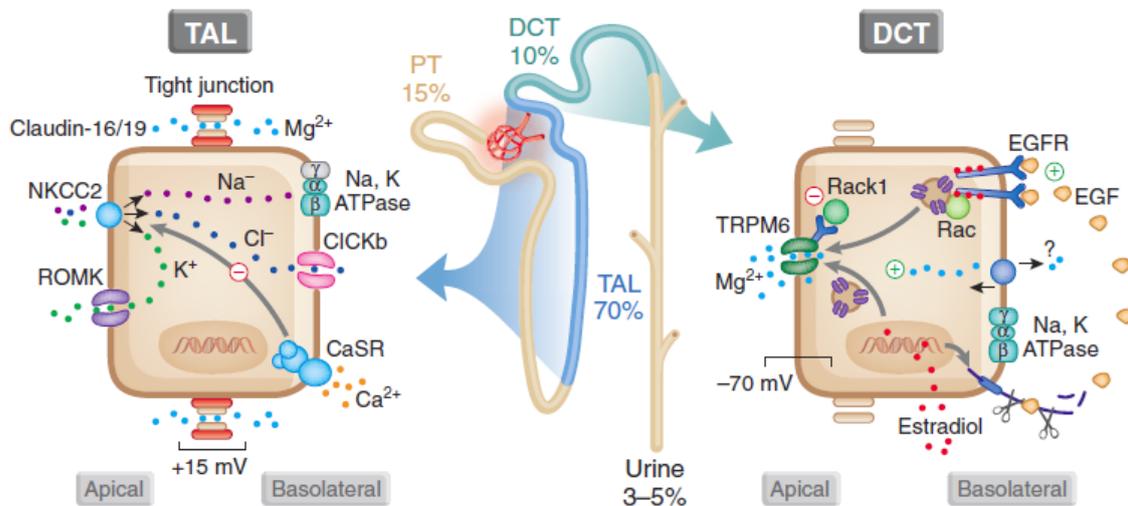


Figura 1: Homeostase da regulação renal do magnésio. Setenta a oitenta por cento do magnésio plasmático é filtrado no glomérulo, dos quais 10 a 15% é reabsorvido no túbulo proximal (PT), 70% no ramo espesso da alça de Henle (TAL), e and 5 a 10% no túbulo contorcido distal (DCT). Na urina, são excretados 3 a 5% do filtrado glomerular. O TAL é o principal local de reabsorção passiva paracelular do Mg^{2+} , um processo mediado pelas claudinas 16 e 19. Essa reabsorção paracelular depende da reabsorção ativa do Na^+ , que é mediado pela entrada apical do Na^+ através do cotransportador $Na^+/K^+/2Cl^-$ (NKCC) e do influxo via a Na^+,K^+ -ATPase. O influxo do Cl^- ocorre via $ClC-Kb$ e o K^+ é devolvido ao lúmen via ROMK. O receptor-sensor de Ca^{2+} (CaSR) inibe esse processo e previne a reabsorção de Ca^{2+} and Mg^{2+} . O Mg^{2+} é reabsorvido pela TRPM6 no DCT. O Mg^{2+} intracelular e o RACK1 inibem a TRPM6. EGF, clivado da membrana basolateral, ativa a TRPM6, o estradiol aumenta a expressão do EGF. EGFR: receptor EGF; PT: túbulo proximal. **Fonte:** Alexander, 2008.

Nos túbulos contorcidos distais a reabsorção de Mg^{2+} representa 5-10% do filtrado e é onde acontece o controle da excreção urinária desse íon, uma vez que não há significativa reabsorção além desta porção (13). Neste sítio, o transporte de magnésio ocorre de forma ativa transcelular envolvido o canal iônico TRPM6 que se encontra localizado na porção apical das células dos túbulos contorcidos distais (24).

2.1.4 Homeostase

A homeostase do magnésio ocorre através do balanço dos mecanismos envolvidos na sua absorção e excreção. Valores normais de concentração de magnésio sérico total estão na faixa de 1,8 a 2,3 mg/dL (8). A necessidade fisiológica de magnésio em adultos é de aproximadamente 280 a 350mg/dia (25). Estes números são calculados com base na exigência de 5 mg de magnésio por quilograma de peso corporal por dia. Algumas condições exigem uma maior quantidade de magnésio

devido às perdas significativas, como a gravidez, onde a demanda de Mg^{2+} pode chegar a 15 mg/kg/dia (26).

A regulação da concentração plasmática do magnésio ocorre de maneira distinta dos outros íons, pois não existem hormônios que modulem a sua excreção urinária. Além disso, os ossos, principais reservatórios do magnésio, não realizam prontamente trocas com o Mg^{2+} presente na circulação. Dessa forma, quando há balanço negativo de magnésio, as perdas iniciais são provenientes do fluido extracelular, o equilíbrio com o reservatório ósseo não ocorre antes de algumas semanas. Assim, a concentração plasmática de magnésio decai rapidamente na presença de um balanço negativo deste íon, o que leva a uma redução na sua excreção urinária (27).

O magnésio plasmático é, portanto, o fator predominante na regulação da sua excreção urinária. A hipermagnesemia inibe o transporte de Mg^{2+} pela alça de Henle, aumentando a excreção urinária, enquanto a hipomagnesemia estimula esse transporte, resultando na redução da excreção (28). Outros fatores que inibem o transporte através da alça de Henle são a hipercalcemia, acidose metabólica, hipocalemia, depleção de fosfato e administração de diuréticos de alça (29).

2.1.5 Aferição do magnésio

Para dosagem do magnésio total é preferível utilizar amostras de soro em lugar de plasma, pois os anticoagulantes interferem na maioria das metodologias. O método de referência é a espectrofotometria de absorção atômica (AAS). A maioria dos laboratórios clínicos utiliza algum método fotométrico em aparelhos automatizados. Esses métodos utilizam indicadores metalocrômicos ou corantes que mudam de cor ao se combinarem seletivamente com o magnésio da amostra. Alguns dos cromóforos utilizados incluem magon, calmagita, azul de metiltimol e corante formazan (9).

As amostras de soro possuem estabilidade de 7 dias a 15-25° C e 2-8° C e 1 ano quando congeladas (-15 à -25° C). A icterícia interfere em concentrações de bilirrubina conjugada maiores do que 65 mg/dL enquanto a hemólise passa a prejudicar o ensaio quando a concentração de hemoglobina supera 400 mg/dL, levando a resultados falsamente aumentados devido ao extravasamento do

magnésio contido no interior das hemácias. A lipemia não interfere de maneira significativa até níveis de triglicérides de 400 mg/ dL. Não existem relatos da interferência de fármacos na dosagem por fotometria (30).

Os valores de referência dependem do método empregado. Não existem relatos de diferenças significativas entre sexo e idade (9).

A dosagem do magnésio total plasmático pode não representar de maneira fidedigna as reservas do organismo. Na hipomagnesemia, o magnésio urinário também deve ser determinado, corrigindo-se pela creatinina presente também na urina, para determinar se a perda é renal ou gastrointestinal.

Além disso, o déficit total de magnésio pode ser estimado pela percentagem de uma concentração conhecida de magnésio infundida pela via intravenosa que aparece na urina nas 24h seguintes. O normal é uma retenção inferior a 25%, quando os mecanismos de reabsorção renal estão intactos (31).

2.1.6 Hipomagnesemia

A hipomagnesemia é caracterizada por níveis plasmáticos de magnésio baixos e é uma desordem bastante comum em pacientes hospitalizados, podendo atingir até 12% desta população (32, 33). Sendo o magnésio um íon predominantemente intracelular, podem-se detectar níveis plasmáticos dentro da faixa de normalidade mesmo em um quadro de deficiência deste mineral.

A dosagem do magnésio urinário pode auxiliar na determinação da causa da hipomagnesemia (34). Pode-se realizar essa dosagem em amostra ocasional de urina e calcular a fração de excreção do magnésio através da fórmula:

$$FE_{Mg} = (U_{Mg} \times P_{Cr}) / [(0,7 \times P_{Mg}) \times U_{Cr}] \times 100$$

onde U_{Mg} = concentração urinária do magnésio, P_{Cr} = concentração plasmática da creatinina, P_{Mg} = concentração plasmática do magnésio, U_{Cr} = concentração urinária

da creatinina. A concentração plasmática de magnésio é multiplicada por 0,7 pois apenas 70% do magnésio circulante encontra-se livre, isto é, não ligado à albumina (35).

Valores de FE_{Mg} menores que 2% sugerem ingestão diminuída, perdas gastrointestinais ou deslocamento para o meio intracelular. Quando a perda é extrarenal, o rim aumenta a reabsorção desse cátion como mecanismo de compensação, diminuindo a fração excrecional. Já a identificação de magnesiúria normal aponta para o rim como sítio para etiologia da hipomagnesemia (34).

2.1.6.1 Causas de hipomagnesemia

A hipomagnesemia pode ocorrer quando há ingestão diminuída, deslocamento para o meio intracelular ou quando sua eliminação aumenta, seja através do intestino ou do rim. As principais causas de hipomagnesemia podem ser observadas na tabela 1.

A deficiência nutricional de magnésio dificilmente leva a um estado de hipomagnesemia pois quase qualquer quantidade de alimento contém quantidades significantes desse mineral. Além disso, a adaptação renal que ocorre para conservar o magnésio é bastante eficiente (8). No alcoolismo crônico a ingestão de álcool substitui a ingestão de nutrientes importantes, podendo levar à depleção de magnésio. Elisaf e colaboradores demonstraram em 1995 uma prevalência 30% de hipomagnesemia nessa população (36). Os mecanismos através dos quais isso ocorre vão além do aporte reduzido, mas também incluem defeito na conservação renal do magnésio, pancreatite aguda, perdas por diarreia e vômito (8).

Tabela 1: Causas de hipomagnesemia.**Gastrointestinal**

Má-nutrição
 Má-absorção
 Diarréia crônica
 Drenagem nasogástrica
 Hipomagnesemia primária infantil
 Fístula intestinal
 Alcoolismo crônico

Renal

Perda de magnésio congênita
 Síndrome de Bartter e Síndrome de Gitelman
 Nefropatia pós-obstrutiva
 Diuréticos de alça e tiazídicos
 Cisplatina, aminoglicosídeos, pentamidina, foscarnet, ciclosporina A, tacrolimus

Sistema endócrino

Hiperparatireoidismo
 Hipertireoidismo
 Hiperaldosteronismo

Redistribuição

Síndrome do osso faminto
 Pancreatite aguda
 Administração de insulina
 Diabetes

Fonte: Martin et al, 2009.

Condições comuns onde a hipomagnesemia pode ser observada são aquelas nas quais as secreções gastrointestinais não são completamente reabsorvidas, como na maioria das doenças do intestino delgado, incluindo diarréia aguda ou crônica, má absorção e esteatorréia, ou cirurgia do intestino delgado (32). Também ocorre na hipomagnesemia primária intestinal que se trata de um erro inato de metabolismo caracterizado pela má absorção desse cátion. Essa doença se apresenta no período neonatal juntamente com hipocalcemia e responde à administração de magnésio (37).

Perdas renais de magnésio podem ser resultado de um defeito primário na reabsorção tubular de Mg^{2+} ou secundárias a desordens onde a reabsorção tubular de sódio é prejudicada. Pode ocorrer perda renal quando há expansão de volume extracelular, diurese osmótica por exemplo: glicosúria, diurese pós-obstrutiva, tratamento com diuréticos, depleção de potássio, dano tubular induzido por drogas

ou doenças como nefrite intersticial, Síndrome de Gitelman e Síndrome de Bartter (13).

Diversos fármacos estão associados ao aumento da excreção renal de magnésio. Tanto os diuréticos de alça quanto os tiazídicos podem inibir a reabsorção de magnésio, enquanto os poupadores de potássio aumentam o transporte do magnésio diminuindo sua excreção. Outros medicamentos que podem levar à hipomagnesemia incluem a cisplatina, aminoglicosídeos, anfotericina B, pentamidina e ciclosporina (32).

Na pancreatite aguda também se observa hipomagnesemia. O mecanismo é semelhante ao que leva à hipocalcemia nessa condição: a saponificação de ácidos graxos com magnésio e cálcio (38).

2.1.6.2 Manifestações clínicas

Os sistemas mais afetados pela depleção de magnésio são o neuromuscular e o cardiovascular, porém, a maioria dos pacientes com hipomagnesemia é assintomática. Em geral os sintomas ocorrem quando as concentrações séricas de magnésio são inferiores a 1,2 mg/dL (35). A hipomagnesemia é comumente associada a múltiplas desordens bioquímicas, como a hipocalcemia, hipocalcemia e alcalose metabólica, tornando difícil descrever quais manifestações clínicas estão relacionadas exclusivamente à depleção de magnésio (32).

A hipocalcemia é muito comum em pacientes hipomagnesêmicos, ocorrendo em até 40 a 60% dos casos (39). Em situações de depleção de magnésio ocorre diminuição desse cátion no citosol, o que aumenta a atividade de canais de potássio na porção espessa da alça ascendente de Henle. Devido à grande concentração de potássio no meio intracelular, essas modificações resultam no aumento da sua secreção da célula para o lúmen, aumentando a perda urinária (32). Além disso, a redução do magnésio citosólico provoca liberação do bloqueio intracelular do canal chamado ROMK, que é responsável pela secreção apical de potássio (40). Tanto o magnésio quanto o potássio são críticos na estabilização do potencial de membrana e controle da excitabilidade celular. Nos casos onde existe hipocalcemia concomitantemente

com hipomagnesemia, uma grande suplementação de potássio pode não ser efetiva até que haja correção também do status do magnésio (11,40).

A depleção de magnésio inibe a secreção e provoca resistência à ação do hormônio da paratireóide PTH e por esta razão quase sempre está associada com hipocalcemia. Um nível baixo de magnésio, juntamente com níveis baixos de cálcio, aumenta a excitabilidade neuromuscular e pode se manifestar em crianças como tetania e convulsões. Câibras musculares, tremores, ataxia, hemiparesia, afasia e vertigem são manifestações comuns da deficiência de magnésio em pacientes mais velhos (8). Além disso, a hipomagnesemia está associada também à deficiência de vitamina D, o que também pode contribuir para a queda do cálcio plasmático (41).

As manifestações cardíacas incluem alterações eletrocardiográficas, como o prolongamento do Intervalo QT, e inúmeras arritmias, incluindo extra-sístole, taquicardia ventricular, torsades de pointes e fibrilação ventricular (8). As arritmias parecem ser mais comuns em pacientes que fazem uso de digitálicos, tais como a digoxina, pois esse fármaco aumenta a excreção renal de magnésio (42). O magnésio também aumenta a entrada da digoxina na célula miocárdica, resultando na inibição da bomba de sódio-potássio, o que leva à diminuição do conteúdo intracelular de potássio, ocorrendo, então, alterações no potencial de membrana (11).

Além disso, o magnésio parece desempenhar um papel importante no infarto agudo do miocárdio (IAM). Alguns ensaios clínicos mostraram que a administração de magnésio a pacientes com IAM foi associada a 50% menos arritmias quando comparado com administração de placebo (43). Em outro estudo, a administração de magnésio nas primeiras 24h após oclusão coronária reduziu os índices de mortalidade no primeiro ano de seguimento (44). Os mecanismos através dos quais o magnésio pode ter efeito benéfico no IAM são múltiplos e incluem efeitos no cálcio intracelular e talvez em fatores como o tônus coronariano (45).

2.1.6.3 Tratamento

A via utilizada para reposição do magnésio depende da severidade das manifestações clínicas. Em condições de emergência o magnésio pode ser

administrado pela via intravenosa durante um período de 2 a 4 minutos (13). Outros regimes podem ser adotados também, como a infusão intravenosa de 50mEq de magnésio em 8 a 24h nos casos de pacientes com tetania que apresentam níveis plasmáticos reduzidos de magnésio e cálcio (32).

Uma elevação abrupta na concentração plasmática de magnésio remove parcialmente o estímulo à retenção renal desse cátion, uma vez que a concentração de magnésio no plasma é o principal fator que controla a reabsorção desse íon pela alça de Henle. Dessa forma, aproximadamente 50% do magnésio infundido acaba sendo excretado na urina (13, 32). Por essa razão, deve ser feita suplementação oral de magnésio em pacientes assintomáticos. Existem no mercado diversas apresentações, incluindo as de liberação controlada, que podem fornecer quantidades variadas de magnésio.

A doença de base também deve ser corrigida, se possível. Pacientes que utilizam diuréticos de alça ou tiazídicos que não podem descontinuar o uso desses medicamentos podem ser beneficiados pela adição de algum diurético poupador de potássio como a amilorida. Esses fármacos diminuem a excreção de magnésio por aumentar a reabsorção no túbulo coletor. A amilorida pode ser útil também para pacientes com Síndrome de Gitelman ou Síndrome de Bartter (32).

2.2 Inibidores da bomba de prótons

Os inibidores da bomba de prótons são um grande avanço no tratamento de doenças pépticas. Desde a introdução do omeprazol, em 1989, outros IBPs tornaram-se disponíveis, como o lansoprazol (1995), pantoprazol (1997), rabeprazol (1999) e esomeprazol (2001) (46, 47).

Os IBPs inibem seletivamente e irreversivelmente a H^+/K^+ ATPase gástrica (a bomba de prótons) que realiza o passo final da secreção ácida. O decréscimo da concentração de ácido no estômago auxilia na recuperação de úlceras e inflamação da mucosa e também na melhora dos sintomas relacionados às doenças pépticas (46). Por serem mais eficazes do que os antagonistas H_2 , os IBPs têm suplantado largamente o uso destes fármacos.

2.2.1 Secreção de ácido gástrico

O estômago humano possui mais de um bilhão de células parietais que produzem ácido clorídrico suficiente para manter o pH intragástrico em torno de 0,8 por longos períodos de tempo (48). A secreção de ácido gástrico é controlada por diversos mediadores, ocorrendo como resposta a estímulos neurócrinos, parácrinos e endócrinos.

Receptores específicos localizados na membrana basolateral das células parietais respondem ao estímulo da acetilcolina, histamina e gastrina (49). A gastrina é capaz de estimular a secreção gástrica diretamente, no entanto, mais importante, é um ativador potente das células enterocromafínicas (CTE) da mucosa gástrica, que vão liberar histamina. A ativação de receptores basolaterais, para todos esses mediadores, leva a uma cascata intracelular de liberação de mensageiros que ativam proteínas-quinase (50).

A elucidação dos mecanismos envolvidos na secreção gástrica lançou as bases para abordagens modernas no tratamento de doenças pépticas. Por muito tempo, utilizaram-se antagonistas do receptor de histamina, tais como a ranitidina e a

cimetidina, na terapia dessas doenças. Porém, esses fármacos tinham sua efetividade diminuída em 50% após uma semana de tratamento devido ao desenvolvimento de tolerância (51). Além disso, os antagonistas do receptor H₂ não eram eficazes no tratamento da doenças do refluxo gastroesofágico (DRGE). Outros fármacos utilizados também foram os agentes muscarínicos e, com a elucidação da estrutura da gastrina, diversos peptídeos análogos foram sintetizados. Entretanto, esses peptídeos não foram efetivos (52).

A etapa final da secreção ácida se dá através da ativação da H⁺/K⁺ATPase gástrica (a bomba de prótons) que está localizada na membrana apical das células parietais, independentemente do estímulo em questão. A H⁺/K⁺ATPase é uma proteína constituída de duas subunidades: a subunidade catalítica alfa e a subunidade regulatória beta. A subunidade alfa possui 10 segmentos transmembrana e um total de 28 resíduos de cisteína (CYS). CYS813 foi identificado como o resíduo mais crítico na ação dos IBPs. Esse resíduo é acessível através da área extracitoplasmática da ATPase (53).

Em condições basais, a H⁺/K⁺ATPase encontra-se localizada no interior de tubovesículas no citoplasma celular, onde é inativa pois estas vesículas não contém potássio e suas membranas não são permeáveis a este íon (48). Quando a célula parietal é estimulada, as membranas tubovesiculares se integram à membrana dos canalículos secretórios. A ATPase então é exposta ao K⁺ do meio extracelular e começa a secretar prótons.

2.2.2 Química e mecanismo de ação dos IBPs

Os IBPs possuem um núcleo 2-piridil-metil-sulfinil-benzimidazol comum conforme pode ser visto na Figura 2. Suas estruturas são assimétricas, levando à formação de duas moléculas idênticas porém invertidas e não sobreponíveis (enantiômeros). Omeprazol, lansoprazol, pantoprazol e rabeprazol são comercializados como misturas racêmicas, contendo iguais quantidades dos enantiômeros R e S. Já o esomeprazol contém apenas o enantiômero-S do omeprazol (49).

Os IBPs são bases fracas (pK_{a1} 3,8-4,9). Sua absorção ocorre no duodeno e, em pH fisiológico, essas moléculas atravessam facilmente as membranas biológicas,

chegando aos canalículos secretórios das células parietais. Neste local o ambiente é ácido, com pH em torno de 1,0, o que leva à protonação da estrutura dos IBPs, resultando na perda da capacidade lipolítica. Como não podem mais atravessar as membranas, essas moléculas não conseguem entrar novamente na célula parietal, permanecendo “presas” no lúmen dos canalículos (48).

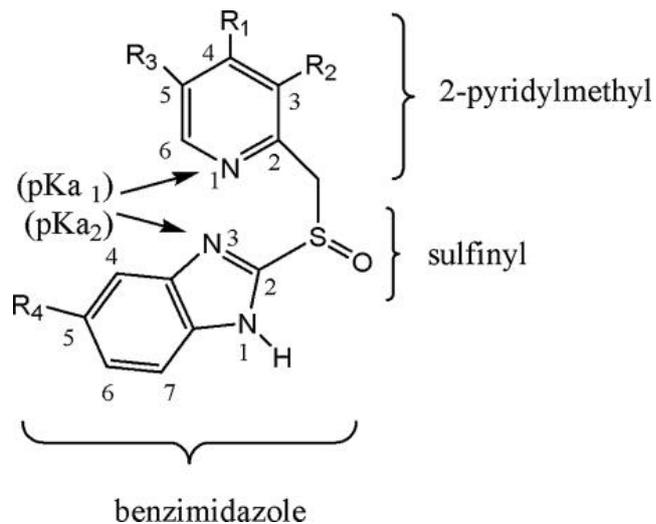


Figura 2: Núcleo 2-piridil-metil-sulfinil-benzimidazol dos IBPs com os sítios de pKa1 e pKa2 identificados. **Fonte:** Roche, 2006.

Todos os IBPs são pró-fármacos, isto é, requerem ativação no organismo para exercer sua ação. As estruturas são ativas apenas após a dupla protonação da molécula que dá origem a um composto tetracíclico, o derivado sulfonamídico (47). A protonação acontece nos nitrogênios do anel piridínico e benzimidazólico e resulta na forma ativa do fármaco. É este composto que dá origem à pontes dissulfídicas com determinados resíduos cisteínicos da cadeia alfa do segmento luminal da $H^+/K^+/ATPase$, produzindo o chamado “complexo inibitório” (48). Esse processo está representado na Figura 3. Todos os IBPs se ligam ao resíduo CYS813, inibindo a secreção ácida mas também se ligam a outros resíduos de cisteína. O pantoprazol liga-se à cisteína 822, localizada mais profundamente no domínio de membrana da

ATPase. Omeprazol, lansoprazol e rabeprazol ligam-se à cisteína 892 e os dois últimos se ligam também ao resíduo cisteína 321 (49).

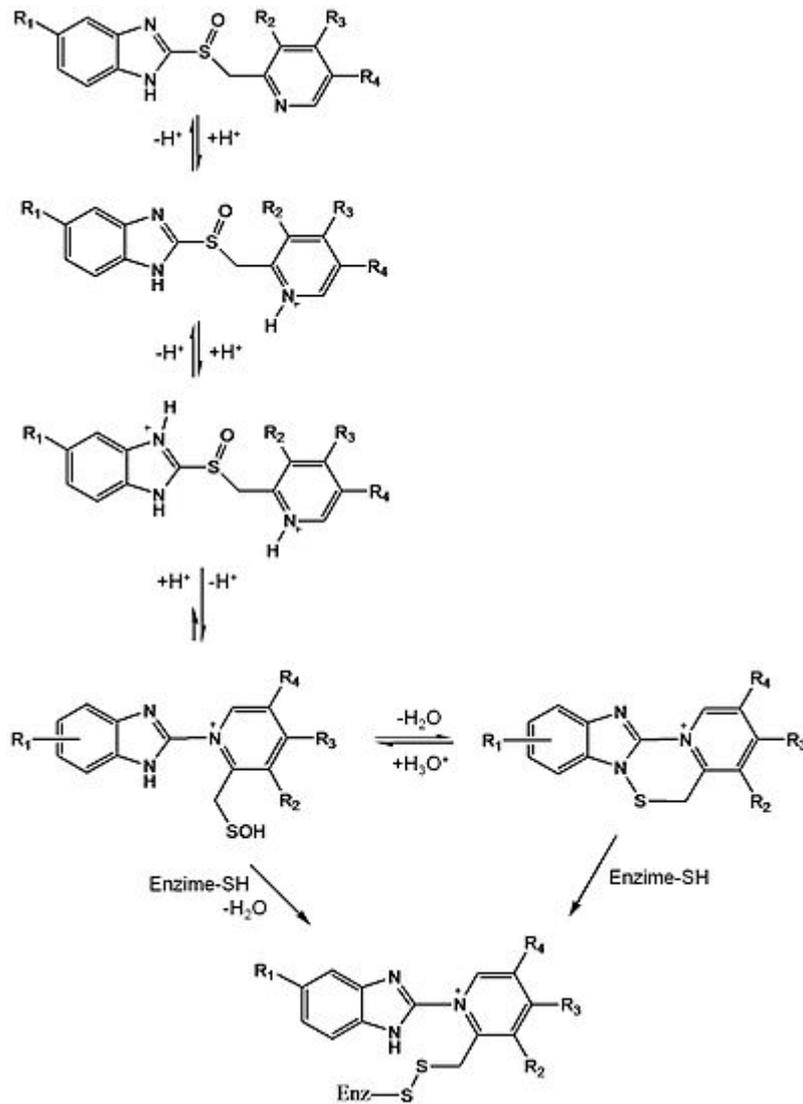


Figura 3: Ativação dos inibidores da bomba de prótons e caminho da reação. **Fonte:** Shin, 2008.

Embora a meia vida plasmática do IBPs seja curta (0,5-2h), esses fármacos possuem um longo tempo de ação farmacológica, o que é resultado da natureza covalente, e portanto irreversível, da ligação IBP-ATPase. Mesmo quando há produção máxima de ácido, nem todas as células parietais são funcionais e nem todas as bombas de prótons em cada célula parietal ativada estão expostas nos canalículos. Portanto, as enzimas que não foram bloqueadas inicialmente podem ser recrutadas e são responsáveis pela persistência da secreção de ácido (48). Após 5

dias de terapia contínua é atingido um patamar estável e dois terços da atividade máxima de secreção ácida é suprimida (46). A restauração total da secreção de ácido depende da combinação da síntese *de novo* das ATPases e da ativação das ATPases inativas (54).

Os IBPs possuem o mesmo mecanismo de ação, porém a natureza dos substituintes do anel piridínico e benzimidazólico confere diferenças físico-químicas aos diferentes representantes desta classe. Os pKa dos IBPs afetam significativamente sua potência e início de ação, pois influenciam na sua acumulação nos canalículos das células parietais (55). Devido ao seu pKa maior, o rabeprazol é ativado em uma faixa mais larga de pH do que omeprazol, lansoprazol e pantoprazol, e é convertido ao derivado sulfonamida mais rapidamente do que os mesmos. Isso explica porque o rabeprazol possui um início de ação mais rápido (56).

O horário de administração dos IBPs é um fator importante no tratamento, pois a efetividade é maior quando as células parietais são estimuladas após uma refeição. Ainda, a quantidade de ATPases presentes nas células parietais é maior após longos períodos de jejum, portanto o melhor momento para administração dos IBPs é antes do café da manhã, para pacientes que utilizam dose única e antes do jantar, para pacientes em regime de duas doses diárias (46, 57).

Os IBPs são rapidamente metabolizados no fígado pelas enzimas do complexo do citocromo P450, principalmente CYP2C19 e 3A4. Existem largas diferenças interindividuais na capacidade dessas enzimas em metabolizar os IBPs, incluindo polimorfismos genéticos e fatores ambientais, como administração de outras drogas (58). O perfil farmacocinético desses fármacos vai depender do tipo de metabolizador em questão. Um paciente que seja metabolizador extenso pode não apresentar resposta ao tratamento. A dosagem deve ser aumentada ou o IBP deve ser trocado por alguma droga que não sofra tal influência.

2.2.3 Uso dos IBPs

2.2.3.1 Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é uma das afecções digestivas de maior prevalência nos países ocidentais (59). Essa doença é definida como uma condição que se desenvolve quando o refluxo do conteúdo estomacal causa sintomas perturbadores e/ou complicações devido ao relaxamento anormal do esfíncter esofágico inferior (60). O sintoma mais comum e característico da DRGE é pirose que é a sensação de queimadura que sobe do epigastro podendo chegar até o pescoço. A regurgitação também é frequente e típica na DRGE. Outros sintomas incluem laringite, rouquidão, tosse crônica, asma ou dor no peito de origem não-cardíaca (61).

Os fatores de risco para DRGE incluem história familiar de doença gastrointestinal, gravidez, obesidade, tabagismo e consumo de álcool (61). O diagnóstico pode ser clínico, ou através de endoscopia digestiva alta, pHmetria esofágica prolongada, radiologia contrastada do esôfago e impedanciometria esofágica (62).

O tratamento da DRGE tem como objetivo primordial o alívio dos sintomas (58) e para isso realiza-se a supressão de ácido. Os IBPs tem benefício definido na terapia da DRGE, tanto em sintomas esofagianos quanto extra-esofagianos (63). Em ensaio clínico realizado com pacientes com esofagite erosiva o pantoprazol aumentou significativamente a taxa de cicatrização e diminuiu sintomas em relação a nizatidina (64).

Os IBPs mais novos (lansoprazol, rabeprazol e pantoprazol) possuem eficácia semelhante ao omeprazol no controle da pirose, na taxa de cicatrização de esofagite e no controle de recidivas. Todos os IBPs mostraram-se melhores do que a ranitidina e placebo na cicatrização da esofagite em uma metanálise comparativa publicada em 2001 (65).

2.2.3.2 Uso na terapia de erradicação do *Helicobacter pylori*

A erradicação do *H. pylori* é realizada utilizando-se diferentes esquemas de antibióticos em associação, já que a monoterapia induz altos níveis de resistência bacteriana. A acidez gástrica diminui a eficácia de alguns antimicrobianos utilizados, e por essa razão é que se empregam IBPs como adjuvantes em todos os esquemas de antibioticoterapia (63).

Em uma metanálise de 20 estudos comparando IBPs versus antagonistas H₂ como adjuvantes na terapia de erradicação do *H. pylori* concluiu-se que os IBPs são mais efetivos, apesar de alguns dos ensaios terem apresentado resultados discrepantes, o que provavelmente se deve ao emprego de esquemas diferentes (66).

Vergara e colaboradores publicaram em 2003 uma metanálise comparativa dos diferentes IBPs na terapia tripla de erradicação de *H. pylori*. Neste estudo não foram observadas diferenças nas taxas de cura entre os IBPs. O omeprazol foi utilizado como padrão de referência para comparação com lansoprazol, rabeprazol e esomeprazol (67).

Devido a todos os IBPs serem metabolizados no fígado pelo complexo do citocromo P450, polimorfismos do CYP2C19 podem afetar essa metabolização, com os denominados "metabolizadores pobres" apresentando uma inibição da secreção ácida mais intensa. Inaba e colaboradores determinaram as taxas de erradicação de *H. pylori* em relação aos polimorfismo CYP2C19. Não foi observada diferença entre metabolizadores pobres e metabolizadores extensos quando utilizado omeprazol 20 mg ou lansoprazol 30 mg duas vezes ao dia. No entanto, para doses de 10 mg de rabeprazol duas vezes ao dia, as taxas de cura mostraram-se dependentes do polimorfismo, com taxas maiores nos metabolizadores pobres (68).

Portanto, embora alguns dos IBPs possam apresentar uma inibição mais potente da secreção ácida do que outros, essas diferenças não parecem estar associadas a benefícios significativos. Os níveis de inibição da secreção ácida necessários para erradicação do *H. pylori* são alcançados com qualquer IBP na terapia tripla, administrados duas vezes ao dia na sua dose padrão (67).

2.2.3.3 Doença péptica

Pacientes que desenvolvem doença péptica durante o uso crônico de antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) devem suspender ou reduzir a dose do antiinflamatório e erradicar o *H. pylori* se presente. Quando não é possível alterar o tratamento, recomenda-se adicionar um anti-secretor (69). Algumas estratégias também são adotadas para prevenir essas complicações gastrointestinais, como a administração concomitante de antagonistas-H₂, IBPs e misoprostol ou ainda

substituir os AINEs tradicionais por inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX-2) (63).

Em comparação com a ranitidina, o omeprazol possui maiores taxas de cicatrização de erosões ou úlceras no estômago e no duodeno de pacientes que fazem uso crônico de AINEs. A prevenção do aparecimento das lesões também é maior para o omeprazol do que para ranitidina (70).

Quando comparado com misoprostol, o omeprazol demonstrou maior cura das úlceras gástricas. Além disso, o omeprazol também mostrou efeito preventivo maior do que o misoprostol, no mesmo estudo (71).

2.2.3.4 Dispepsia e sintomas dispépticos

Na prática clínica é comum o uso empírico de doses padrões de IBP para alívio de sintomas relacionados à acidez gástrica. Também ocorre emprego de IBP na dispepsia, porém este uso permanece controverso (63). Os IBPs mostram-se eficazes quando há pirose ou regurgitação. Já pacientes com dor abdominal ou dispepsia tipo-úlceras respondem mal a omeprazol (72).

Revisão da Cochrane comparou a eficácia de antiácidos, antagonistas H₂, IBPs, agentes pró-cinéticos, protetores de mucosa gástrica e antimuscarínicos na melhora dos sintomas e escores de qualidade de vida de pacientes com dispepsia de tipo não-úlceras. Somente os pró-cinéticos, antagonistas H₂ e IBPs foram superiores ao placebo. No entanto, os autores comentaram que, em relação aos pró-cinéticos, os resultados podem ser devidos a viés de publicação (73)

2.2.4 Interações medicamentosas

A diminuição da acidez gástrica causada pelos IBPs pode levar à redução da biodisponibilidade de fármacos que necessitem acidez para maximizar sua absorção. O omeprazol pode, teoricamente, alterar a absorção, metabolismo e excreção de numerosos fármacos, entre eles o bismuto, carbamazepina, diazepam, digoxina, metotrexato, nifedipino, fenitoína e varfarina (74).

Além disso, todos os IBPs são metabolizados pela ação do citocromo P450, podendo então interagir com uma série de drogas cujo metabolismo também está concentrado nesse complexo.

A suposta interação entre os IBPs e o clopidogrel tem sido alvo de inúmeros estudos atualmente. O clopidogrel é um potente agente antiplaquetário indicado no tratamento da síndrome coronariana aguda (SCA), no infarto agudo do miocárdio e na prevenção de eventos tromboembólicos e aterotrombóticos, muitas vezes em associação com o ácido acetilsalicílico (75). Devido ao risco de sangramentos gastrointestinais, existe a recomendação de que se prescreva também algum agente anti-secretor quando se faz terapia dupla antiplaquetária, ou seja, utilizando clopidogrel juntamente com o ácido acetilsalicílico (76).

O clopidogrel é um pró-fármaco que requer ativação hepática pelas enzimas do complexo do citocromo P450, particularmente CYP2C19, enzima também envolvida no metabolismo dos IBPs. A diminuição da conversão do clopidogrel na sua forma ativa pode ser uma das explicações para a resistência a esse fármaco. Isso acontece porque os IBPs inibem competitivamente a CYP2C19. A resistência ao clopidogrel está associada com eventos adversos cardiovasculares (77).

A possibilidade de interações medicamentosas com IBPs limitando a eficácia do clopidogrel foi explorada através de estudos *in vitro* utilizando estatinas, porém sem confirmações clínicas de desfechos adversos (78).

De 2009 a 2010 surgiram na literatura médica diversas referências sobre essa possível interação, com informações contraditórias. A qualidade dos estudos que mostraram a ocorrência dessa interação segue sendo questionada por inúmeros autores, bem como a relevância clínica desta. Uma recente metanálise incluindo 23 estudos que envolveram 93.278 pacientes não demonstrou associação significativa entre uso de IBPs e mortalidade global (79).

Mesmo assim, organismos oficiais como a americana Food and Drug Administration (FDA) e a Agência Europeia de Medicamentos se uniram na publicação de alertas recomendando evitar o uso concomitante de clopidogrel e esomeprazol, omeprazol

e outros inibidores da enzima CYP2C19 para prevenir maiores riscos de eventos cardíacos (80, 81).

2.2.5 Efeitos adversos

De maneira geral, os IBPs são bem tolerados, a taxa de incidência de efeitos adversos leves e moderados é de 1-3%, não apresentando diferença significativa entre os diferentes representantes dessa classe. Os efeitos adversos mais comuns incluem cefaléia, náusea, dor abdominal, constipação, flatulência, diarreia, rash cutâneo e tonturas (82). Em geral, esses sintomas são auto-limitados. Com a crescente prescrição desses fármacos por grandes períodos de tempo ou uso contínuo surgiu a preocupação com os efeitos que podem surgir nos tratamentos de longo prazo. Diversos efeitos adversos possíveis têm sido explorados em publicações recentes como as deficiências nutricionais, aumento do risco de fraturas, aumento da incidência de infecções e ocorrência de pólipos, câncer e carcinomas gástricos, além do câncer colorretal.

2.2.5.1 Deficiências nutricionais

Os IBPs podem levar à deficiência de nutrientes que dependem de um pH baixo para que haja absorção: vitamina B12, ferro, cálcio e magnésio.

A acidez gástrica e a pepsina permitem que a vitamina B12 proveniente da dieta seja liberada das proteínas às quais ela se encontra ligada. A vitamina B12 livre então se liga às proteínas R da saliva e é transportada até o duodeno, onde é clivada por proteínas pancreáticas, permitindo que ela se ligue ao fator intrínseco produzido pelas células parietais do estômago. Esse complexo é absorvido na porção terminal do íleo. A diminuição da acidez gástrica gerada pelo uso de IBPs pode interferir na digestão proteolítica da vitamina B12, levando a uma má-absorção e assim, deficiência desse nutriente (83).

Estudos examinando a associação entre deficiência de vitamina B12 e uso de IBPs têm mostrado resultados conflitantes. Grande parte da evidência a esse respeito provém do trabalho de Termanini e colaboradores, que conduziram um grande estudo prospectivo de pacientes com Síndrome de Zollinger-Ellison tratados com

omeprazol por em média 4,5 anos, que mostraram diminuições significativas nos níveis de vitamina-B12 (84).

No entanto, em diversos estudos, não foi observada associação entre tratamentos a longo prazo com IBPs e deficiência de vitamina-B12 (85, 86). A maior parte dos estudos que mostraram essa associação são pequenos, pouco controlados, não-randomizados e retrospectivos, ou relatos de caso com diversos métodos diferentes de aferição da vitamina-B12 (84). Portanto, apesar das observações até o presente momento, estudos prospectivos maiores precisam ser realizados para justificar o estabelecimento da triagem de vitamina-B12 como rotina em pacientes que fazem uso prolongado de IBPs (87).

Em relação à diminuição da absorção de ferro, esta se dá por razões semelhantes às que podem causar deficiência de vitamina-B12: a redução da acidez gástrica. O ácido clorídrico presente no estômago auxilia na dissociação de sais de ferro provenientes da alimentação e na redução do íon férrico para ferroso, que é mais solúvel. Pacientes submetidos à terapia prolongada com IBPs podem apresentar diminuição da absorção de ferro orgânico e não orgânico. Esse efeito porém, é pequeno e permanece ainda obscuro (88).

Para o cálcio, a solubilidade também é importante para que haja absorção. O ambiente ácido do estômago facilita a liberação do cálcio ionizado dos sais insolúveis. A hipocloridria, particularmente na população geriátrica, pode resultar em má-absorção de cálcio. Desta má-absorção pode resultar uma diminuição na densidade óssea, que pode facilitar a ocorrência de fraturas, em combinação com a possível deficiência de vitamina B12 secundária ao uso de IBPs, já que a vitamina B12 está envolvida também na atividade osteoblástica e formação dos ossos (89).

O FDA publicou um aviso comunicando um possível aumento no risco de fraturas para usuários crônicos de IBPs ou usuários de altas doses desses fármacos. Essa recomendação se baseou em diversos estudos epidemiológicos que sugeriram a associação entre o uso de IBPs e fratura de quadril, pulso e coluna (90). No entanto não existe consenso sobre a real magnitude desse risco. Existe a necessidade de mais estudos sobre o efeito dos IBPs no metabolismo do cálcio. Órgãos

internacionais seguem recomendando cautela no uso de IBPs, sugerindo que se evite a prescrição destes medicamentos antes de uma avaliação óssea detalhada porém não existem evidências consistentes o suficiente para que se faça inclusão de aviso sobre esse efeito nas bulas dos IBPs (90).

Quanto à hipomagnesemia como consequência do uso de IBPs, esta será abordada separadamente em um capítulo deste trabalho.

2.2.5.2 Aumento do risco de infecções

A acidez do estômago constitui uma das maiores defesas do organismo contra patógenos ingeridos, e a perda da acidez normal tem sido associada à colonização do trato gastrointestinal por diversos microorganismos, entre eles *Clostridium difficile*, *Salmonella* e *Campylobacter*, entre outros (84).

A infecção por estes patógenos pode ser responsável pela diarreia que é o efeito adverso mais frequente na terapia crônica com IBPs, e é a principal causa de retirada desses medicamentos, com incidências entre 3,7 e 4,1% (87).

Uma revisão sistemática publicada em 2007 incluindo 11 estudos concluiu que existe relação entre o uso de IBPs e infecção por *C difficile*. Neste estudo, o diagnóstico da infecção entérica foi estabelecido pelo isolamento do patógeno ou pela definição clínica baseada na presença de diarreia aguda auto-limitada (91).

Embora a melhora dos procedimentos de higienização de mãos e sanitização básica podem auxiliar na prevenção e limitar infecções nosocomiais, um monitoramento mais acurado de determinados pacientes em uso de IBPs, principalmente para aqueles submetidos à terapia de imunossupressão e doentes crônicos em internação hospitalar, poderia ser útil. Os riscos e benefícios do tratamento de longo prazo com IBPs devem ser cuidadosamente avaliados nestes pacientes, e o interrompimento da terapia deve ser considerado na vigência de infecções entéricas graves e recorrentes (84).

Outro tipo de infecção que tem sido relatada no uso crônico de IBPs é a pneumonia comunitária. O aumento da colonização bacteriana do estômago pode estar associado com microaspiração de conteúdos gástricos e colonização pulmonar.

Além disso, os IBPs prejudicam a função dos neutrófilos e células natural killer (NK) que constituem a primeira linha de defesa contra infecções bacterianas (92, 93).

Metanálise publicada em 2008 por Sultan e colaboradores não mostrou associação significativa entre o uso de IBPs e a ocorrência de pneumonia comunitária (94). De forma geral, as evidências epidemiológicas em relação à este tópico são altamente controversas.

2.2.5.3 Hipergastrinemia

A supressão ácida intensa leva à hipergastrinemia na maior parte dos pacientes. Devido aos efeitos tróficos da gastrina, existe uma preocupação em relação ao uso de IBPs e aumento nos riscos de surgimento de pólipos gástricos, câncer gástrico ou colorretal e carcinomas gástricos.

Os pólipos de células fúndicas são os pólipos gástricos mais comuns, encontrados em 1,9% da população em geral e em 8,4% dos pacientes com polipose adenomatosa familiar. O mecanismo que estaria envolvido na suposta associação do uso de IBPs com o surgimento de pólipos gástricos envolve hiperplasia das células parietais e protrusões. A incidências dessas protrusões aumentam durante o tratamento com IBPs pois eles diminuem a liberação de ácido clorídrico pelos canalículos secretórios (84).

São vários os mecanismos pelo qual os IBPs supostamente aumentariam a incidência de câncer gástrico. Dentre eles, a ação trófica da gastrina na mucosa gastrointestinal. Porém, o mecanismo mais abordado nas publicações recentes é o tratamento com IBPs de pacientes *H. pylori* positivos.

O *H. pylori* é classificado como carcinógeno pela Organização Mundial de Saúde (OMS) pois a inflamação persistente provocada por esse microorganismo pode levar ao desenvolvimento de gastrite atrófica e metaplasia intestinal, condições que elevam as chances do surgimento de câncer. Quando a secreção ácida é inibida, o *H. pylori* coloniza o corpo do estômago resultando em gastrite. Por essa razão, recomenda-se que pacientes que necessitem de longos tratamentos com IBPs

sejam tratados também para erradicação de *H. pylori*, quando este está presente (87).

2.3 Hipomagnesemia e uso de IBPs

Epstein e colaboradores relataram pela primeira vez em 2006 a associação entre utilização de IBPs com o aparecimento de hipomagnesemia severa, referindo-se aos seus pacientes como “a ponta do iceberg”, sugerindo que provavelmente os casos mais leves não sejam detectados (95). Desde então, vários casos foram descritos, relatando reações semelhantes às descritas por Epstein. As manifestações clínicas observadas nesses pacientes incluem fadiga, instabilidade, parestesias, tetanias, convulsões, ataxia, delirium e hipocalcemia (2, 4, 5, 96, 97). No entanto, já foi descrito um caso de hipomagnesemia severa assintomática (98).

Em 2008, Cundy e colaboradores descreveram os casos de dois pacientes que apresentaram convulsões hipocalcêmicas secundárias à hipomagnesemia severa. Os dois pacientes possuíam DRGE e eram tratados com omeprazol. De acordo com os autores, as manifestações clínicas associadas à hipomagnesemia apareceram após 5 e 9 anos de uso do medicamento. Para os dois pacientes, a excreção urinária de magnésio em amostra de 24h foi baixa, sugerindo que o problema não envolvia excesso de perda renal, o que foi confirmado por testes de infusão de magnésio. O IBP foi retirado e os pacientes foram tratados com ranitidina, o que resultou na reversão da deficiência de magnésio mas também na exacerbação dos sintomas da DRGE, indicando alta adesão ao tratamento por parte desses pacientes (5).

Em outro relato semelhante, Shabajee e equipe descreveram dois casos de hipomagnesemia refratária associada a anormalidades eletrolíticas que se resolveram após a retirada do omeprazol (4).

No ano de 2009 Broeren apresentou um caso de hipomagnesemia secundária ao uso de omeprazol, pantoprazol e lansoprazol. Nessa publicação, o autor mostrou que com o uso destes três IBPs o magnésio urinário foi baixo, indicando que a manutenção renal deste íon estava adequada e sugerindo que a absorção pode estar diminuída (2).

Mais casos surgiram em 2010. Hoorn descreveu quatro casos onde os pacientes utilizavam IBPs e possuíam hipomagnesemia juntamente com hipocalcemia e

hipocalcemia. O autor sugeriu que essa reação pode ocorrer após aproximadamente 1 ano de tratamento com IBPs. Os quatro pacientes desse estudo possuíam patologias que podem ter contribuído para o grau de hipomagnesemia. Porém, parece improvável que esses fatores tenham causado isoladamente a hipomagnesemia, pois essas patologias ainda estavam presentes após a normalização dos níveis de magnésio com a retirada do IBP (97).

O mecanismo da hipomagnesemia causada pelos IBPs parece envolver o intestino, pois a excreção urinária de magnésio observada foi muito baixa e a hipomagnesemia pode ser corrigida rapidamente pela administração endovenosa de magnésio. Altas doses de sais de magnésio via oral aumentaram a concentração de magnésio plasmático o suficiente para aliviar sintomas mesmo enquanto os pacientes ainda estavam em tratamento com IBPs, porém sem atingir níveis normais. Dessa observação pode-se interpretar que existe prejuízo do mecanismo de transporte ativo, mas que o problema pode ser superado por uma sobrecarga do sistema passivo (31).

A primeira hipótese levantada é que a função dos canais TRPM6 possa ser prejudicada pela falta de prótons. A segunda possibilidade é que os pacientes afetados sejam heterozigotos para mutações no gene que codifica essa proteína. Entretanto essas hipóteses permanecem obscuras (3, 99).

Outro possível mecanismo é que o transporte paracelular passivo seja ineficiente. Como aproximadamente 7% do magnésio da dieta é absorvido por essa via, se esse processo for afetado seria necessária uma maior quantidade de magnésio para manter os níveis séricos normais (31). Mullin e colaboradores demonstraram que o esomeprazol pode aumentar a permeabilidade intestinal à sucrose, sugerindo que a função de barreira das *tight-junctions* que controla o transporte paracelular pode ser afetada pelos IBPs (100).

Além disso, outra possibilidade é que os IBPs possam aumentar a perda do magnésio através das fezes, pois a diarreia pode ser um efeito adverso dos IBPs, particularmente em idosos (31).

A prevalência da hipomagnesemia em pacientes usuários de IBPs é desconhecida. Tem-se pouco conhecimento a respeito da associação desta classe de medicamentos com a diminuição dos níveis de magnésio. Mais pesquisas são necessárias para estabelecer a real prevalência, estabelecimento dos fatores de risco e determinar o mecanismo através do qual se desenvolve esse efeitos.

3 Objetivos

3.1 Objetivo principal

Devido ao pouco conhecimento atual em relação à associação entre hipomagnesemia e o uso crônico de IBP, o objetivo deste trabalho foi determinar a prevalência deste distúrbio eletrolítico e seus fatores associados em pacientes internados em duas equipes de Medicina Interna do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

3.2 Objetivos secundários

Determinar os fatores de risco associados à hipomagnesemia em pacientes internados em duas equipes de Medicina Interna do Hospital de Clínicas de Porto Alegre(HCPA).

4 Referências bibliográficas da revisão

- 1) Van Soest EM, Siersema PD, Dieleman JP, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. Persistence and adherence to proton pump inhibitors in daily clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24(2):377-385.
- 2) Broeren Maarten AC, Geerdink Engelein AM, Vader Huib L. Hypomagnesemia Induced By Several Proton-Pump Inhibitor. *Ann Intern Med.* 2009; 151(10): 755-756.
- 3) Kuipers MT, Thang HD, Arntzenius AB. Hypomagnesemia due to use of proton pump inhibitors. *Neth J Med.*2009; 67(5):169-172.
- 4) Shabajee N, Lamb EJ, Sturgess I, Sumathipala RW. Omeprazol and refractory hypomagnesemia. *BMJ.* 2008; 337: a425.
- 5) Cundy T, Dissanayake A. Severe hypomagnesemia in long-term use of proton-pump inhibitors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 69(2): 338-341.
- 6) Fleming CR, George L, Stoner GL, Tarrosa VB, Moyer TP. The importance of urinary magnesium in patients with gut failure. *Mayo Clinic Proc.* 1996; 71(1): 21-24.
- 7) Moe SM. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. *Prim Care Clin Office Practice* 2008; 35(2): 215-237.
- 8) Brenner BM, Rector FC. Brenner & Rector's The Kidney. 7a ed. Philadelphia: Saunders; 2004.
- 9) Henry JB. Diagnósticos clínicos & tratamento por métodos laboratoriais. 19a ed. São Paulo: Manole; 1999.
- 10) Dalvies DL, Fraser R. Do diuretics cause magnesium deficiency? *Br J Clin Pharmacol.* 1993; 36(1): 1-10.
- 11) Berkelhammer C, Bear RA. A clinical approach to common electrolyte problems: 4. hypomagnesemia. *Can Med Assoc J.* 1985; 132(4): 360-368.
- 12) Huang CL, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(10): 2649-2652.

- 13) Musso CG. Magnesium metabolism in health and disease. *Int Urol Nephrol*. 2009; 41(2): 357-362.
- 14) Konrad M, Schlingmann KP, Gudermann T. Insights into the molecular nature of magnesium homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004; 286(4): 599-605.
- 15) Alexander RT, Hoenderop JG, Bindels RJ. Molecular determinants of magnesium homeostasis: insights from human disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19(8): 1451-1458.
- 16) Rondón LJ, Groenestege WM, Rayssiguier Y, Mazur A. Relationship between low magnesium status and TRPM6 expression in the kidney and large intestine. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008; 294(6): 2001-2007.
- 17) Naderi AS, Reilly RF Jr Hereditary etiologies of hypomagnesemia. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008; 4(2): 80-89.
- 18) Chubanov V, Gudermann T, Schlingmann KP. Essential role for TRPM6 in epithelial magnesium transport and body magnesium homeostasis. *Pflugers Arch*. 2005; 451(1):228-34.
- 19) Voets T, Nilius B, Hoefs S, van der Kemp AW, Droogmans G, Bindels RJ, Hoenderop JG. TRPM6 forms the Mg²⁺ influx channel involved in intestinal and renal Mg²⁺ absorption. *J Biol Chem*. 2004; 279(1): 19-25.
- 20) Van der Wijst J, Hoenderop JG, Bindels RJ. Epithelial Mg²⁺ channel TRPM6: insight into the molecular regulation. *Magnes Res*. 2009; 22(3): 127-132.
- 21) Wen SF, Evanson RL, Dirks JH. Micropuncture study of renal magnesium transport in proximal and distal tubule of the dog. *Am J Physiol*. 1970; 219(3): 570-576.
- 22) Quamme GA. Magnesium homeostasis and renal magnesium handling. *Miner Electrolyte Metab*. 1993; 19(4-5): 218-225.

- 23) Martin KJ, Gonzalez EA, Slatopolsky E. Clinical consequences and management of hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20(11): 2291-2295.
- 24) Dai LJ, Ritchie G, Kerstan D, Kang HS, Cole DE, Quamme GA. Magnesium transport in the renal distal convoluted tubule. *Physiol Rev.* 2001; 81(1): 51-84.
- 25) National Research Council. Food and Nutrition Board. Recommended Dietary Allowances: 10th revised Edition. Washington, DC: National Academy of Sciences; 1989.
- 26) Torshin IY, Gromova, O. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice. 1a ed. Nova York: New sciences publisher; 2009.
- 27) Shils, ME. Experimental human magnesium depletion. *Medicine (Baltimore).* 1969; 48(1):61-85.
- 28) Quamme G. Renal magnesium handling: new insights in understanding old problems. *Kidney Int.* 1997; 52(5):1180-95.
- 29) de Rouffignac C, Quamme G. Renal magnesium handling and its hormonal control. *Physiol Rev.* 1994; 74(2):305-322.
- 30) Wu AHB. Tietz clinical guide to laboratory tests. 4a ed. Filadélfia: WB Saunders Company; 2006.
- 31) Cundy T, Mackay J. Proton pump inhibitors and severe hypomagnesaemia. *Curr Opin Gastroenterol.* 2011; 27(2):180-185.
- 32) Agus ZS. Hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10(7):1616-1622.
- 33) Wong ET, Rude RK, Singer FR, Shaw ST Jr. A high prevalence of hypomagnesemia and hypermagnesemia in hospitalized patients. *Am J Clin Pathol.* 1983; 79(3):348-352.
- 34) Elisaf M, Panteli K, Theodorou J, Siamopoulos KC. Fractional excretion of magnesium in normal subjects and in patients with hypomagnesemia. *Magnes Res.* 1997; 10(4):315-320.

- 35) Assadi F Hypomagnesemia: an evidence-based approach to clinical cases. *Iran J Kidney Dis.* 2010; 4(1):13-19.
- 36) Elisaf M, Merkouropoulos M, Tsianos EV, Siamopoulos KC. Pathogenetic mechanisms of hypomagnesemia in alcoholic patients. *J Trace Elem Med Biol.* 1995; 9(4):210-214.
- 37) Walder RY, Shalev H, Brennan TM, Carmi R, Elbedour K, Scott DA, Hanauer A, Mark AL, Patil S, Stone EM, Sheffield VC. Familial hypomagnesemia maps to chromosome 9q, not to the X chromosome: genetic linkage mapping and analysis of a balanced translocation breakpoint. *Hum Mol Genet.* 1997; 6(9):1491-1497.
- 38) Ryzen E, Rude RK. Low intracellular magnesium in patients with acute pancreatitis and hypocalcemia. *West J Med.* 1990; 152(2):145-148.
- 39) Whang R, Ryder KW. Frequency of hypomagnesemia and hypermagnesemia. Requested vs routine. *JAMA.* 1990; 263(22):3063-3064.
- 40) Huang CL, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(10):2649-2652.
- 41) Rude RK, Adams JS, Ryzen E, Endres DB, Niimi H, Horst RL, Haddad JG Jr, Singer FR. Low serum concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D in human magnesium deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985; 61(5):933-490.
- 42) Spiegel DM. Magnesium in chronic kidney disease: unanswered questions. *Blood Purif.* 2011; 31(1-3):172-176.
- 43) Cooper HA, Domanski MJ, Rosenberg Y, Norman J, Scott JH, Assmann SF, McKinlay SM, Hochman JS, Antman EM; Magnesium in Coronaries trial investigators. Acute ST-segment elevation myocardial infarction and prior stroke: an analysis from the Magnesium in Coronaries (MAGIC) trial. *Am Heart J.* 2004; 148(6):1012-1019.

- 44) Moens AL, Claeys MJ, Timmermans JP, Vrints CJ. Myocardial ischemia/reperfusion-injury, a clinical view on a complex pathophysiological process. *Int J Cardiol.* 2005; 100(2):179-190.
- 45) Efstratiadis G, Sarigianni M, Gougourelas I. Hypomagnesemia and cardiovascular system. *Hippokratia.* 2006; 10(4):147-152.
- 46) Boparai V, Rajagopalan J, Triadafilopoulos G. Guide to the use of proton pump inhibitors in adult patients. *Drugs.* 2008; 68(7):925-947.
- 47) Shi S, Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008; 64(10):935-951.
- 48) Esplugues JV. A pharmacological approach to gastric acid inhibition. *Drugs.* 2005; 65(1):7-12.
- 49) Welage LS. Pharmacologic properties of proton pump inhibitors. *Pharmacotherapy.* 2003; 23(10 Pt 2):74S-80S.
- 50) Metz DC, Ferron GM, Paul J, Turner MB, Soffer E, Pisegna JR, Bochenek WJ. Proton pump activation in stimulated parietal cells is regulated by gastric acid secretory capacity: a human study. *J Clin Pharmacol.* 2002; 42(5):512-519.
- 51) Wilder-Smith CH, Merki HS. Tolerance during dosing with H₂-receptor antagonists. An overview. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1992; 193:14-19.
- 52) Shin JM, Vagin O, Munson K, Kidd M, Modlin IM, Sachs G. Molecular mechanisms in therapy of acid-related diseases. *Cell Mol Life Sci.* 2008; 65(2):264-281.
- 53) Roche VF. The chemically elegant proton pump inhibitors. *Am J Pharm Educ.* 2006; 70(5):101.
- 54) Sachs G, Shin JM, Howden CW. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23(2):2-8.

- 55) Robinson M, Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: what the practising physician needs to know. *Drugs*. 2003; 63(24):2739-2754.
- 56) Horn J. The proton-pump inhibitors: similarities and differences. *Clin Ther*. 2000; 22(3):266-280.
- 57) Katz PO, Frissora C. The pharmacology and clinical relevance of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*. 2002;4(6):459-462.
- 58) Maton PN. Profile and assessment of GERD pharmacotherapy. *Cleve Clin J Med*. 2003; 70(5):S51-70.
- 59) Moraes-Filho JP, Chinzon D, Eisig JN, Hashimoto CL, Zaterka S. Prevalence of heartburn and gastroesophageal reflux disease in the urban Brazilian population. *Arq Gastroenterol*. 2005; 42(2):122-127.
- 60) Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Globale Konsensusgruppe. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global, evidence-based consensus paper. *Z Gastroenterol*. 2007; 45(11):1125-1140.
- 61) Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2005; 54(5):710-717.
- 62) Nasi A, Moraes-Filho JPP, Cecconello I. Doença do refluxo gastroesofágico: revisão ampliada. *Arq. Gastroenterol*. 2006; 43(4): 334-341.
- 63) Wannmacher L. Inibidores da bomba de prótons: indicações racionais. *Uso Racional de Medicamentos: Temas selecionados OPAS*. 2004;2(1):1-5.
- 64) Kovacs TO, Wilcox CM, DeVault K, Miska D, Bochenek W; Pantoprazole US Gerd Study Group B. Comparison of the efficacy of pantoprazole vs. nizatidine in the treatment of erosive oesophagitis: a randomized, active-controlled, double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002; 16(12):2043-2052.

- 65) Caro JJ, Salas M, Ward A. Caro JJ, Salas M, Ward A. Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton-pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials. *Clin Ther.* 2001; 23(7):998-1017.
- 66) Gisbert JP, Khorrami S, Calvet X, Gabriel R, Carballo F, Pajares JM. Meta-analysis: proton pump inhibitors vs. H₂-receptor antagonists--their efficacy with antibiotics in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 18(8):757-766.
- 67) Vergara M, Vallve M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: comparative efficacy of different proton-pump inhibitors in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 18(6):647-654.
- 68) Inaba T, Mizuno M, Kawai K, Yokota K, Oguma K, Miyoshi M, Take S, Okada H, Tsuji T. Randomized open trial for comparison of proton pump inhibitors in triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in relation to CYP2C19 genotype. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 17(7):748-753.
- 69) Soll AH. Consensus conference. Medical treatment of peptic ulcer disease. Practice guidelines. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *JAMA.* 1996; 275(8):622-629.
- 70) Yeomans ND, Tulassay Z, Juhász L, Rácz I, Howard JM, van Rensburg CJ, Swannell AJ, Hawkey CJ. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med.* 1998; 338(11):719-726.
- 71) Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepański L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, Yeomans ND. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med.* 1998; 338(11):727-734.

- 72) Meineche-Schmidt V. Classification of dyspepsia and response to treatment with proton-pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20(10):1171-1179.
- 73) Moayyedi P, Shelly S, Deeks JJ, Delaney B, Innes M, Forman D. WITHDRAWN: Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Feb 16;(2):CD001960.
- 74) Martín de Argila C. Safety of potent gastric acid inhibition. *Drugs.* 2005;65 (1):97-104.
- 75) Sánchez Ruiz-Gordoa M, Tenías Burillo JM, Ruiz Martín de la Torre R, Valenzuela Gámez JC. Impact of pharmacotherapeutic warnings on the prescription of clopidogrel and proton pump inhibitors in hospitalised patients. *Farm Hosp.* 2011. doi: 10.1016/j.farma.2011.08.002
- 76) Madanick RD. Proton pump inhibitor side effects and drug interactions: much ado about nothing? *Cleve Clin J Med.* 2011; 78(1):39-49.
- 77) Disney BR, Watson RD, Blann AD, Lip GY, Anderson MR. Review article: proton pump inhibitors with clopidogrel--evidence for and against a clinically-important interaction. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33(7):758-767.
- 78) Lima JP, Brophy JM The potential interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors: a systematic review. *BMC Med.* 2010;8:81-89.
- 79) Kwok CS, Loke YK. Meta-analysis: the effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 31(8):810-823.
- 80) Food and Drugs Administration. Information for healthcare professionals: update to the labeling of clopidogrel bisulfate (marketed as Plavix®) to alert healthcare professionals about drug interaction with omeprazole (marketed as Prilosec® and Prilosec OTC) [17 Nov 2009].

- 81) European Medicines Agency. Interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors [17 Mar 2010].Disponível em:<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/17494810en.pdf>.
- 82) Thomson AB, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(19):2323-2330.
- 83) Yang YX, Metz DC. Safety of proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterology*. 2010; 139(4):1115-1127.
- 84) Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. *Dig Dis Sci*. 2011; 56(4):931-50.
- 85) Termanini B, Gibril F, Sutliff VE, Yu F, Venzon DJ, Jensen RT. Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B12 levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Med*. 1998; 104(5):422-430.
- 86) den Elzen WP, Groeneveld Y, de Ruijter W, Souverijn JH, le Cessie S, Assendelft WJ, Gussekloo J. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 27(6):491-497.
- 87) Lodato F, Azzaroli F, Turco L, Mazzella N, Buonfiglioli F, Zoli M, Mazzella G. Adverse effects of proton pump inhibitors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010; 24(2):193-201.
- 88) Madanick RD. Proton pump inhibitor side effects and drug interactions: much ado about nothing? *Cleve Clin J Med*. 2011; 78(1):39-49.
- 89) Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med*. 2009; 122(10):896-903.
- 90) Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med*. 2011; 124(6):519-526.

- 91) Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102(9):2047-2056.
- 92) Aybay C, Imir T, Okur H. The effect of omeprazole on human natural killer cell activity. *Gen Pharmacol.* 1995; 26(6):1413-1418.
- 93) Yoshida N, Yoshikawa T, Tanaka Y, Fujita N, Kassai K, Naito Y, Kondo M. A new mechanism for anti-inflammatory actions of proton pump inhibitors--inhibitory effects on neutrophil-endothelial cell interactions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14(1):74-81.
- 94) Sultan N, Nazareno J, Gregor J. Association between proton pump inhibitors and respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Can J Gastroenterol.* 2008; 22(9):761-766.
- 95) Epstein M, McGrath S, Law F. Epstein M, McGrath S, Law F. *N Engl J Med.* 2006; 355(17):1834-1836.
- 96) Regolisti G, Cabassi A, Parenti E, Maggiore U, Fiaccadori E. Severe hypomagnesemia during long-term treatment with a proton pump inhibitor. *Am J Kidney Dis.* 2010; 56(1):168-174.
- 97) Hoorn EJ, van der Hoek J, de Man RA, Kuipers EJ, Bolwerk C, Zietse R. A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Am J Kidney Dis.* 2010; 56(1):112-116.
- 98) Furlanetto TW, Faulhaber GA. Hypomagnesemia and proton pump inhibitors: below the tip of the iceberg. *Arch Intern Med.* 2011; 171(15):1391-1392.
- 99) Li M, Jiang J, Yue L. Gen Functional characterization of homo- and heteromeric channel kinases TRPM6 and TRPM7. *J Physiol.* 2006; 127(5):525-537.

100) Mullin JM, Valenzano MC, Whitby M, Lurie D, Schmidt JD, Jain V, Tully O, Kearney K, Lazowick D, Mercogliano G, Thornton JJ. Esomeprazole induces upper gastrointestinal tract transmucosal permeability increase. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 28(11-12):1317-1325.

5 Artigo em inglês

Serum magnesium and Proton-Pump Inhibitors Use: a cross -sectional study

Bruna Maria Ascoli¹, Adriano Lubini², Márcio Mossmann², Gabriela Rossi²,
Guilherme Geib², Gustavo Adolpho Moreira Faulhaber², Tânia Weber Furlanetto^{1,2}

¹ Postgraduation Program in Medicine: Medical Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

² Internal Medicine Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

Adress reprint request to:

Tânia Weber Furlanetto

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350, sala 739

Bairro Rio Branco- Porto Alegre- RS

CEP 90035- 003

Telephone: 3359.8152

Fax: 3359.8152

e-mail: taniafurlanetto@gmail.com

Serum magnesium and Proton-Pump Inhibitors Use: a cross -sectional study

Abstract: Proton pump inhibitors (PPI) are generally safe and effective. However, there are recent reports involving the use of PPI and hypomagnesemia. The aim of this study was to evaluate the prevalence of hypomagnesemia, and factors associated in inpatients of the Internal Medicine Division of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre. A cross-sectional study including acutely diseased patients was designed. Patients with diarrhea, vomiting, chronic alcohol use, severe uncompensated diabetes mellitus, chronic use of laxatives, diuretics, and other drugs related to magnesium deficiency were excluded. One hundred and fifty-one patients were included. All patients had normal serum magnesium levels. There was no difference between the mean serum magnesium levels of men and women and no correlation between age, serum phosphorus and potassium levels, with serum magnesium levels. Serum albumin, creatinine, and calcium were positively correlated with serum magnesium levels. The association between PPI and hypomagnesemia is uncommon and the mechanism remains unknown. Congenital defects in the metabolism of magnesium may be responsible for the installation of hypomagnesemia in patients using this drug class. Limitations of this study include the absence of an instrument for measuring adherence to PPI use and the sample size.

Serum magnesium and Proton-Pump Inhibitors Use: a cross-sectional study

Introduction: The most potent drugs available to reduce gastric acid secretion are the proton pump inhibitors (PPI) (1). PPIs inhibit selectively and irreversibly the gastric H⁺/K⁺ ATPase. As this is the final step of acid secretion, this drug class has proved to be more effective than other anti-secretory drugs (2). These medications are widely used because they are generally safe and effective. However, there are recent reports of case series involving the use of PPI and magnesium deficiency (3-9).

Magnesium is essential for the function of more than 300 cellular enzymes, including those related to transfer of phosphate groups, every step related to the replication and transcription of DNA, and the translation of mRNA, and all reactions that require ATP (10). Hypomagnesemia is often accompanied by hypocalcemia and hypokalemia and it can cause serious neuromuscular and cardiovascular problems (11).

On March 2, 2011, the Food and Drug Administration (FDA) issued a Drug Safety Communication informing the public that prescription PPI drugs may cause low serum magnesium levels if taken for prolonged periods of time (12). Nevertheless, there is little knowledge about this association, so the aim of this study was to evaluate the prevalence of hypomagnesemia, and factors associated to serum magnesium levels, in inpatients of the Internal Medicine Division of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), which were using PPI or not, and had no other factors commonly associated to low serum magnesium.

Methods: A cross-sectional study including acutely diseased patients admitted to a public hospital of Porto Alegre was designed. The study was approved by the Ethics Committee of the HCPA, and the patients were included after written consent. Samples of blood and urine were collected in the morning, after at least 4-h fasting.

Data, such as, age, sex, use of PPI, time and indication of use of PPI, use of other medications, and co-morbidities were obtained from medical charts.

Patients with diarrhea or vomiting, chronic alcohol use, and severe uncompensated diabetes mellitus were excluded. Patients with chronic use of laxatives, diuretics, and other drugs related to magnesium deficiency, such as amphotericin B, aminoglycosides, and cyclosporine, were also excluded.

Serum and urine were kept at -70°C until biochemical measurements in the same run. Serum and urinary magnesium were measured by the method based on reaction with blue xilidil (normal range for serum magnesium: 1.3-2.7 mg/dL). The magnesium ions react with blue xilidil in an alkaline medium to form a water soluble purple/red complex. The increase in absorbance of the blue xilidil at 505/694nm is proportional to the concentration of magnesium in the sample. The measurement was performed on the device Advia® 1800.

Serum calcium, phosphorus, potassium, creatinine, and albumin levels, and urine creatinine levels were measured according to the HCPA routine. The fractional excretion of magnesium (FEMg) was calculated according to the formula described by Agus (11).

Factors possibly associated with serum magnesium levels were evaluated through Student t or Mann-Whitney tests, and Pearson and Spearman correlation coefficients, when indicated. Results were considered as statistically significant when $p < 0.05$. Multiple linear regression was used to isolate possible confounding variables. All analyses were performed using SPSS, version 17.0.

Results: From September 2010 to June 2011 about eight hundred patients were admitted to the internal medicine emergency ward, where patients were expected to stay for a mean of 5-days. Of these, 635 patients had exclusion criteria, 14 patients refused to participate, so 151 patients were included in the study. The baseline data are described in Table 1. Their ages ranged from 17 to 91 years.

Table 1: Baseline characteristics of patients using PPI or not.

	PPI (n=56)	No PPI (n= 95)	p
Age (years)	62.0(52.3/72.0)	54.0(41/66)	0.11
Sex (n M/n F)	29/27	48/47	0.88
Serum magnesium (mg/ dL)	1.97±0.20	2.00±0.25	0.33
Serum potassium (mEq/L)	4.51±0.47	4.39±0.48*	0.34
Total Calcium (mg/dL)	8.53±0.74	8.54±0.59	0.27
Phosphorus (mg/dL)	3.30(2.53/3.68)	3.39(2.53/3.68)	0.12
Albumin (g/dL)	3.70±0.52	3.80±0.43	0.21
Creatinine (mg/dL)	0.88±0.35	0.86±0.49	0.42
FEMg (%)	4.81±2.95	4.24±3.34	0.76

FEMg: Fractional Excretion of Magnesium. M: male; F: female. Data are shown as mean ± standard deviation or median (P25/P75). *n=92

All patients had normal serum magnesium levels. Omeprazole was the only PPI used in all patients treated with this drug class. The reasons for PPI use included chronic gastritis with H. pylori +, dyspeptic symptoms, GERD, peptic duodenal ulcer, dyspepsia, gastritis, epigastric pain, and esophageal hiatus hernia.

There was no difference ($p = 0.59$) between the mean serum magnesium levels of men (1.98 ± 0.27) and women (2.00 ± 0.19).

There was no correlation between age, serum phosphorus and potassium levels, with serum magnesium levels. Serum albumin, creatinine, and calcium were positively correlated with serum magnesium levels, as shown in Figure 1. After multiple linear regression, only serum albumin and creatinine levels were independently associated

with serum magnesium levels (Table 2). When FEMg was calculated after exclusion of patients who had serum creatinine levels greater than 1.3mg/dL, mean FEMg was higher in PPI users (4.73 ± 2.85), when compared to the other patients ($3.68\%\pm 2.15$), although mean serum magnesium levels were similar between both groups (data not shown).

Table 2: Multiple linear regression analyses of factors affecting variation of serum magnesium.

Variable	B	Beta	p
Albumin	0.157	0.319	0.001
Creatinine	0.151	0.297	0.000
Calcium	0.029	0.083	0.439

Dependent variable: serum magnesium; Beta: intercept; B: coefficient.

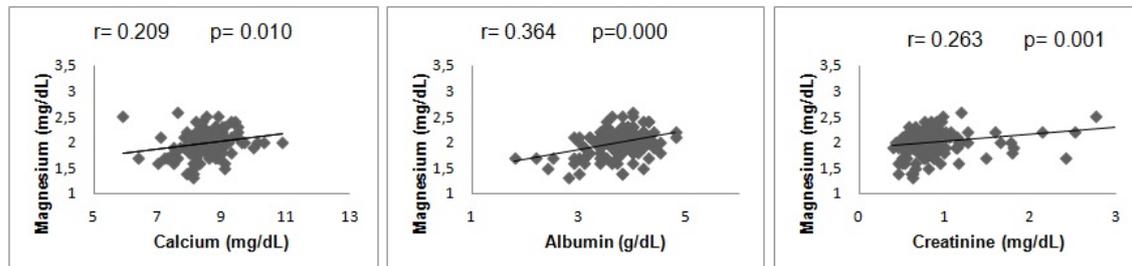


Figure 1: Relationship between serum magnesium (mg/dL) and albumin (g/dL), creatinine (mg/dL), and calcium (mg/dL) levels. Pearson coefficients are shown.

Discussion: In this study, no patient had hypomagnesemia, although fifty-six were in use of PPIs. The prevalence of hypomagnesemia was lower than that observed previously. Prevalence ranged from 12% of hypomagnesemia in hospitalized patients, reaching 50% for patients in intensive care units (13). This may be due to the exclusion criteria of this study which withdrew patients with comorbidities, or using drugs, commonly associated to hypomagnesemia, such as chronic diarrhea, vomiting, use of diuretics, gentamicin, cisplatin, ciclosporin, and others.

PPI use in this group of patients did not affect FEMg, and this index was recalculated after exclusion of patients who had serum creatinine greater than 1.3mg/dL. Mean FEMg was higher in PPI users (4.73 ± 2.85), when compared to the other patients ($3.68\%\pm 2.15$). This index is used to distinguish between gastrointestinal and renal magnesium loss, in hypomagnesemic patients. Nevertheless, we would expect a decrease in magnesium excretion in patients with low Mg intestinal absorption (14).

Data from this study showed that the association between PPI use and hypomagnesemia is uncommon. It could be due to congenital defects in the metabolism of magnesium, which in normal situations can be overcome by the body, but in the presence of PPI becomes evident.

Several inherited diseases were described as causing hypomagnesemia: Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia is a defect in TRPM6 channel, present in the intestine and renal tubules. The loss of function of TRPM6 leads to a reduction in intestinal absorption of magnesium, also accompanied by decreased renal reabsorption of this cation (15). There are other hereditary causes of hypomagnesemia that lead to renal losses, as familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis, where a mutation in the gene encoding the claudin-16, a tight junction protein present in the kidney responsible for the paracellular transport of magnesium decreases Mg reabsorption. Gitelman's syndrome also affects renal transport and is characterized by hypomagnesemia and hypokalemia. Bartter's syndrome may have mutations of various proteins, and all these mutations affect the transport of magnesium through the thick ascending loop of Henle (16).

The mechanism of hypomagnesemia in PPI use is unknown, however, there is a decrease in the intestinal absorption of magnesium, but the role of the kidney it is not well established (9). As an increase in urinary excretion of magnesium before correction of hypomagnesemia has been observed in one patient, an increased urinary loss cannot be excluded (3). Although two patients described by Cundy et al. increased urinary Mg excretion only when serum Mg levels were normal, after intravenous magnesium infusion, it could not be excluded that other drugs with effects on renal magnesium handling could have contributed to their results (9).

Serum albumin and magnesium were positively correlated, as expected, because 30% of Mg circulates bound to this protein (11). For other ions such as calcium, the calculation of total serum concentration is done considering the albumin levels (17) but this correction is not usually recommended for magnesium. The positive correlation between albumin and magnesium suggests that this correction should also be made for this ion to obtain more reliable serum values.

There was also a positive correlation between serum creatinine and magnesium levels. The serum magnesium increases in the presence of kidney damage, reflected by the increase in blood creatinine and decreased glomerular filtration rate. This is due to loss of the ability of the kidneys to excrete magnesium properly. This correlation was expected since it is also true for other electrolytes (18).

Limitations of this study include the lack of an instrument to measure adherence to the use of PPI and the sample size. No patient had low levels of magnesium, suggesting that to enable the calculation of the prevalence of this adverse effect we need to use a larger sample.

Conclusions: PPI use did not affect mean magnesium levels in this study. Serum magnesium levels were associated independently with serum albumin and creatinine levels. The association between PPI use and hypomagnesemia is uncommon.

References:

- 1) Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med.* 2009; 122(10):896-903.
- 2) Shi S, Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008; 64(10):935-951.
- 3) Furlanetto TW, Faulhaber GA. Hypomagnesemia and proton pump inhibitors: below the tip of the iceberg. *Arch Intern Med.* 2011; 171(15):1391-1392.
- 4) Hoorn EJ, van der Hoek J, de Man RA, Kuipers EJ, Bolwerk C, Zietse R. A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Am J Kidney Dis.* 2010; 56(1):112-116.

- 5) Regolisti G, Cabassi A, Parenti E, Maggiore U, Fiaccadori E. Severe hypomagnesemia during long-term treatment with a proton pump inhibitor. *Am J Kidney Dis.* 2010; 56(1):168-174.
- 6) Broeren Maarten AC, Geerdink Engelein AM, Vader Huib L. Hypomagnesemia Induced By Several Proton-Pump Inhibitor. *Ann Intern Med.* 2009; 151(10): 755-756.
- 7) Kuipers MT, Thang HD, Arntzenius AB. Hypomagnesemia due to use of proton pump inhibitors. *Neth J Med.*2009; 67(5):169-172.
- 8) Shabajee N, Lamb EJ, Sturgess I, Sumathipala RW. Omeprazol and refractory hypomagnesemia. *BMJ.* 2008; 337: a425.
- 9) Cundy T, Dissanayake A. Severe hypomagnesemia in long-term use of proton-pump inhibitors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 69(2): 338-341.
- 10) Henry JB. *Diagnósticos clínicos & tratamento por métodos laboratoriais.* 19a ed. São Paulo: Manole; 1999.
- 11) Agus ZS. Hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10(7):1616-1622.
- 12) Food and Drugs Administration. FDA Drug Safety Communication: Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs) [2 Mar 2011].
- 13) Wong ET, Rude RK, Singer FR, Shaw ST Jr. A high prevalence of hypomagnesemia and hypermagnesemia in hospitalized patients. *Am J Clin Pathol.* 1983; 79(3):348-352.
- 14) Ayuk J, Gittoes NJ. How should hypomagnesaemia be investigated and treated? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; 75(6):743-746.
- 15) Schlingmann KP, Sassen MC, Weber S, Pechmann U, Kusch K, Pelken L, Lotan D, Syrrou M, Prebble JJ, Cole DE, Metzger DL, Rahman S, Tajima T, Shu SG, Waldegger S, Seyberth HW, Konrad M. Novel TRPM6 mutations in 21 families

with primary hypomagnesemia and secondary hypocalcemia. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(10):3061-3069.

- 16) Naderi AS, Reilly RF Jr. Hereditary etiologies of hypomagnesemia. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008; 4(2):80-89.
- 17) Thode J, Juul-Jorgensen B, Bhatia HM, Kjaerulf-Nielsen M, Bartels PD, Fogh-Andersen N, Siggaard-Andersen O. Ionized calcium, total calcium and albumin corrected calcium in the serum in 1213 patients with suspected calcium metabolic diseases. A prospective multicenter study. *Ugeskr Laeger.* 1989;151(38):2423-2425.
- 18) Hsu CY, Chertow GM. Elevations of serum phosphorus and potassium in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17(8):1419-1425.

6 Considerações Finais

O uso IBPs não afetou os níveis médios de magnésio neste estudo. A associação entre uso IBP e hipomagnesemia é rara e o mecanismo deste efeito permanece desconhecido. Defeitos congênitos no metabolismo de magnésio podem ser responsáveis pela instalação de hipomagnesemia em pacientes em uso desta classe de drogas.

O FEMg maior encontrado em usuários IBPs após a exclusão de pacientes com níveis de creatinina anormal sugere que a absorção intestinal de magnésio nestes pacientes não foi o único mecanismo de regulação do magnésio afetado pelo IBP.

As limitações deste estudo incluem a falta de um instrumento para medir a adesão ao uso do IBPs e do tamanho da amostra. Nenhum paciente apresentou níveis baixos de magnésio, sugerindo que, para permitir o cálculo da prevalência desse efeito adverso, precisamos usar uma amostra maior.

7 Anexos

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O Serviço de Medicina Interna do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo presente termo de consentimento, convida o (a) Sr(a) _____ a participar de um estudo que tem o objetivo de saber quantos pacientes internados na equipe de Medicina Interna, usuários ou não de inibidores de bomba de prótons, como omeprazol, pantoprazol, esomeprazol, lansoprazol e outras medicações similares tem deficiência de magnésio.

Concordando em participar, o(a) senhor(a) responderá a um questionário e será submetido a uma única coleta de sangue e urina. Estes materiais serão analisados no laboratório de bioquímica do Hospital de Clínicas. O risco de estudo é apenas o da “picada da agulha”, que pode causar uma mancha roxa no local e, muito raramente, inflamação da veia. Nenhum benefício financeiro será obtido na participação do presente estudo tanto para a unidade, quanto para os (as) Sr (as), mas sua ajuda será importante na determinação da associação entre o uso deste classe de medicamentos e a deficiência de magnésio. A deficiência de magnésio pode ocasionar complicações graves como espasmos musculares intensos, convulsões e alterações de ritmo cardíaco, caso a deficiência de magnésio não seja prontamente reconhecida e tratada.

Todos os pacientes poderão saber os resultados de seus exames. Os nomes dos voluntários serão mantidos em segredo e os resultados serão utilizados apenas para publicação científica. Se for identificada a deficiência de magnésio, seu médico assistente será informado. Para seu esclarecimento, o Sr(a) poderá entrar em contato com o Dr. Gustavo Adolpho Faulhaber (Pesquisador Responsável) ou com a Prof. Tânia Weber Furlanetto pelo telefone 3359-8152 ou ainda pelo telefone celular do Dr. Adriano Lubini 9619-4937, do Dr. Márcio Mossman 8499-4766 ou Dra. Gabriela Rossi 9936-9390.

O Sr(a) é livre para participar do estudo ou não. O antedimento na internação será mantido do mesmo modo, mesmo que não queira participar.

Eu, _____ aceito participar do estudo

“Associação entre uso de inibidores de bomba de prótons e deficiência de magnésio: Um corte transversal” e declaro que também fui informado:

- Da garantia de receber resposta qualquer pergunta sobre o estudo e da liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo à continuidade da internação ;
- Do caráter confidencial das informações relacionadas com minha privacidade;
- De que não terei despesas por participar do estudo.

Assinatura do paciente ou responsável

Assinatura do pesquisador