



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS  
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DE PALMAS  
CURSO DE MEDICINA**

**HELEN LAURRANE RINALDI DE FREITAS ALVARENGA**

**ADEQUAÇÃO DAS PRESCRIÇÕES DE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS  
EM AMBIENTE HOSPITALAR:  
UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA**

**Palmas - TO  
2022**

HELEN LAURRANE RINALDI DE FREITAS ALVARENGA

ADEQUAÇÃO DAS PRESCRIÇÕES DE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS  
EM AMBIENTE HOSPITALAR:  
UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

Monografia apresentada à UFT – Universidade  
Federal do Tocantins – Campus Universitário de  
Palmas para obtenção do título de bacharel em  
Medicina, sob orientação do Prof. Dr. Fernando de  
Almeida Machado.

Palmas – TO  
2022

## **Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Tocantins**

---

- A473a    Alvarenga, Helen Laurrane Rinaldi de Freitas.  
Adequação das prescrições de inibidores da bomba de prótons em ambiente hospitalar: Uma revisão integrativa de literatura . / Helen Laurrane Rinaldi de Freitas Alvarenga. – Palmas, TO, 2022.  
73 f.
- Monografia Graduação - Universidade Federal do Tocantins – Câmpus Universitário de Palmas - Curso de Medicina, 2022.  
Orientador: Fernando de Almeida Machado
1. Inibidores da bomba de prótons. 2. Hospitalização. 3. Prescrição inapropriada. 4. Indicações terapêuticas. I. Título

**CDD 610**

---

TODOS OS DIREITOS RESERVADOS – A reprodução total ou parcial, de qualquer forma ou por qualquer meio deste documento é autorizado desde que citada a fonte. A violação dos direitos do autor (Lei nº 9.610/98) é crime estabelecido pelo artigo 184 do Código Penal.

**Elaborado pelo sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFT com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).**

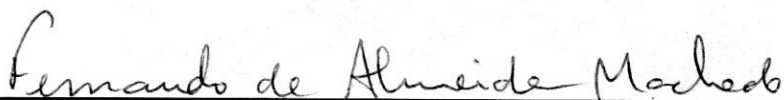
HELEN LAURRANE RINALDI DE FREITAS ALVARENGA

ADEQUAÇÃO DAS PRESCRIÇÕES DE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS  
EM AMBIENTE HOSPITALAR:  
UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

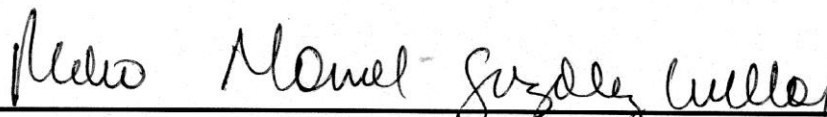
Monografia apresentada à UFT – Universidade Federal do Tocantins – Campus Universitário de Palmas, Curso de Medicina, foi avaliada para obtenção do título de bacharel em Medicina e aprovada em sua forma final pelo Orientador e pela Banca Examinadora.

Data da Aprovação: 31 / 5 / 2022

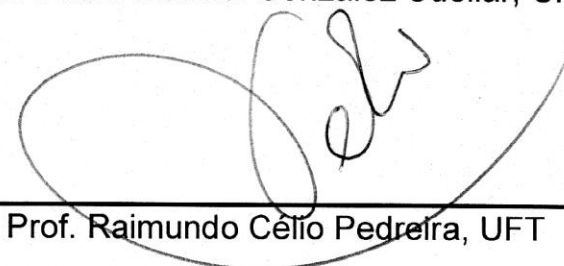
Banca examinadora:



Prof. Dr. Fernando de Almeida Machado, UFT



Prof. Pedro Manuel Gonzalez Cuellar, UFT



Prof. Raimundo Célio Pedreira, UFT

Dedico esse trabalho a Cairbar, meu avô-pai, que apesar de não se encontrar mais conosco, sempre me estimulou e acreditou em mim. Te amo incondicionalmente.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus pelo dom da vida e pela oportunidade de cursar a graduação que almejei durante tantos anos. Obrigada por todas as bênçãos e por iluminar meu caminho em momentos de incertezas e dificuldades.

Aos meus pais Adolfo e Carita e aos meus avós Cairbar e Célia que estiveram presentes durante toda minha vida, me criaram, me educaram, me deram apoio em momentos difíceis. Compartilharam comigo choros e alegrias durante todas as etapas da minha vida.

Ao meu irmão Víctor, meu companheiro, que sempre esteve comigo e me ajudou nos momentos de dificuldade. Também agradeço a toda a família pela paciência e pelo amor.

Ao meu orientador, Fernando de Almeida Machado, por aceitar orientar esse trabalho, me dando todo o suporte e ajuda necessária, pela disponibilidade de tempo, pela paciência e por me ensinar valores que vão além desse trabalho. Valores estes que levarei para minha vida profissional e pessoal.

Aos meus amigos, em especial Gustavo Santos, Janice Canabarro, Igor Wallace, Bruno Favaretto e ao meu grupo de internato formado pela décima nona e vigésima turma de medicina da UFT. Obrigada pela amizade, por todos os conselhos e pela ajuda nos momentos de necessidade.

Aos professores e residentes da Universidade Federal do Tocantins pela transmissão de conhecimento.

## RESUMO

O primeiro inibidor da bomba de prótons (IBP) lançado no mercado foi o omeprazol no ano de 1989. Devido seu melhor potencial para aumentar e manter o pH intragástrico do que os medicamentos antissecretores existentes na época, os antagonistas do receptor H<sub>2</sub> da histamina, seu uso passou a ser difundido em todo o mundo. Apesar da sua elevada eficácia, essa droga pode causar efeitos adversos, especialmente em pacientes com insuficiência hepática. Além disso, é capaz de interagir com outras medicações, tais como clopidogrel, diazepam, fenitoína, entre outros. O uso dos IBPs tem crescido significativamente e estão entre os medicamentos mais vendidos no mundo. Sabendo disso, o presente estudo buscou avaliar a adequação dessa classe de medicamentos em ambientes hospitalares através de uma revisão integrativa da literatura. Para isso, foram consultadas as plataformas LILACS, PUBMED, Scielo e Science Direct durante o período de novembro de 2021 a março de 2022. Para a busca foram utilizados descritores e estratégias combinadas de buscas, com artigos publicados entre os anos de 2006 a 2021. Na seleção dos artigos foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão, que resultaram em 11 artigos elegíveis para o estudo. Os percentuais de adequação variaram de 32% a 73,9% nos diferentes estudos. Segundo as pesquisas, hipertensos e diabéticos são os grupos com maior risco de receberem prescrições inadequadas. Hospitais que receberam intervenções sobre as boas práticas de prescrição dos IBPs demonstraram melhora nos valores de adequação. Nesta revisão integrativa não foram encontrados estudos avaliando a população pediátrica. Outra constatação do estudo foi a falta de consenso entre as diretrizes publicadas atualmente sobre as indicações dos IBPs. Concluiu-se que muitos pacientes recebem IBPs de forma inadequada, portanto, estão sujeitos a riscos evitáveis e geram grandes custos para serviços públicos de saúde. São necessários estudos avaliando a população pediátrica. Sobretudo, é necessário um consenso entre as diretrizes e políticas de conscientização sobre o uso para profissionais da saúde que trabalham em hospitais.

**Palavras-chave:** Inibidores da bomba de prótons; Hospitalização; Prescrição inapropriada; Indicações terapêuticas.

## ABSTRACT

The first proton pump inhibitor (PPI) released in the market was omeprazole in 1989. Due to its improved potential to rise and maintain the intragastric pH compared to the other antisecretory drugs existing at the time, the histamine H<sub>2</sub> receptor antagonists, its use was disseminated all over the world. Despite its elevated efficacy, this drug can cause side effects, especially in patients with liver failure. Furthermore, it is capable of interacting with other drugs, such as clopidogrel, diazepam, phenytoin and others. The IPP use has significantly increased and they are among the best-selling medicines in the world. Knowing this, the actual study has sought to evaluate this drug class fitness in hospital environments through an integrative literature review. To do so, the platforms LILACS, PUBMED, Scielo and Science Direct have been consulted between the period of November 2021 and March 2022. To the research, descriptors and combined research methods were used, with studies published from 2006 to 2021. Inclusion and exclusion criteria have been set out in the studies selection, which resulted in 11 eligible papers to this study. The adequacy percentages ranged from 32% to 73,9% in the different studies. According to the researches, hypertensives and diabetics are the groups at greatest risk of getting inappropriate prescriptions. Hospitals that received interventions about the good practices of PPI prescription exhibited improvement in the adequacy values. In this integrative review, studies evaluating the paediatric population were not found. Another finding of this study was the lack of consensus among the guidelines about the indications of PPI that were currently published. In conclusion, many patients receive PPI inadequately, hence they are subject to avoidable risks and engender high costs to the health public services. Additional studies are required to assess the paediatric population. Above all, a consensus among the guidelines and awareness policies to the health professionals that work in hospitals about its use is necessary.

**Keywords:** Proton pump inhibitor; Hospital; Inappropriate prescription; Therapeutic indications.



## LISTA DE ILUSTRAÇÃO

Figura 1- Visão geral do estômago e das camadas que compõem a parede do órgão. .....	17
Figura 2- Representação esquemática das glândulas oxínticas e pilóricas e suas respectivas populações celulares.....	18
Figura 3- Esquema da fase cefálica da secreção gástrica .....	20
Figura 4- Células parietais .....	22
Figura 5- Secreção do ácido clorídrico através da célula parietal.....	24
Figura 6- Passos fisiológicos da secreção ácida na região fúndica e antral .....	27
Figura 7- Representação molecular básica de um inibidor de bomba de prótons.....	35
Figura 8- Mecanismo de ação dos inibidores da bomba de prótons na célula parietal .....	37
Quadro 1- Estratégia de busca nas respectivas bases de dados.....	44
Figura 9- Fluxograma da revisão integrativa .....	44
Quadro 2- Resultados das pesquisas selecionadas.....	46
Figura 10- Fundo gástrico mostrando a presença de pólipos .....	57

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACC	American College of Cardiology
ACCF	American College of Cardiology Foundation
ACG	American College of Gastroenterology
ACh	Acetilcolina
AHA	American Heart Association
AINE	Anti-inflamatório não esteroide
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
ATPase	Adenosinatrifosfatase
BNF	British National Formulary
CCK	Colecistocinina
CGRP	Peptídeo gene relacionado à calcitonina
CYP	Citrocromo P450
Dç.	Doença
DRGE	Doença do refluxo gastroesofágico
EC	Células enterocromafins
ECL	Células enterocromafins-like
ESPGHAN	European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
FDA	Food and Drug Administration
G- 17	Gastrina-17
G- 34	Gastrina-34
GLP-Q	Peptídeo-1 semelhante ao glucagon
GPCRs	Receptores de proteína G acoplados
GPRC6A	Receptor de proteína G acoplado à família C grupo 6 membro A
GRP	Peptídeo liberador de gastrina
HCl	Ácido clorídrico
IBP	Inibidores da bomba de prótons
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciência da Saúde

LPAR5	Receptor de ácido lisofosfatídico 5
M3r	Receptores muscarínicos M3
NASPGHAN	North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology, and Nutrition
NHS	National Health Service
P- gp	Glicoproteína P
PACAP	Peptídeo ativador da adenilato ciclase pituitária
PubMed	US National Library of Medicine
SCAI	Society for Cardiovascular Angiography and Intervention
Scielo	Scientific Electronic Library Online
Sd.	Síndrome
SNC	Sistema nervoso central
SNE	Sistema nervoso entérico
SST	Somatostatina
SSTR-2	Receptor de somatostatina tipo 2
SSTR-3	Receptor de somatostatina tipo 3
SSTR-4	Receptor de somatostatina tipo 4
SSTR-5	Receptor de somatostatina tipo 5
TGI	Trato gastrointestinal
UCI	Unidade de cuidados intensivos
UTI	Unidade de terapia intensiva
VIP	Peptídeo intestinal vasoativo

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b>	<b>15</b>
<b>2.1</b>	<b>Uma breve história das descobertas das secreções gástricas até a formulação dos inibidores da bomba de prótons</b>	<b>15</b>
<b>2.2</b>	<b>Aspectos morfológicos do estômago</b>	<b>16</b>
<b>2.3</b>	<b>Secreções gástricas</b>	<b>19</b>
2.3.1	Fase cefálica	19
2.3.2	Fase gástrica	20
2.3.3	Fase intestinal	21
<b>2.4</b>	<b>Secreção gástrica</b>	<b>22</b>
<b>2.5</b>	<b>Substâncias Participantes da Secreção Gástrica</b>	<b>24</b>
2.5.1	Gastrina	25
2.5.2	Histamina	28
2.5.3	Acetilcolina	29
2.5.4	Somatostatina	29
2.5.5	PACAP	30
2.5.6	Grelina	31
2.5.7	Outras substâncias	31
<b>2.6</b>	<b>Controle neural</b>	<b>32</b>
<b>2.7</b>	<b>Os inibidores da bomba de prótons</b>	<b>34</b>
2.7.1	Farmacocinética e farmacodinâmica	35
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>28</b>
<b>3.1</b>	<b>Objetivo geral</b>	<b>41</b>
<b>3.2</b>	<b>Objetivos específicos</b>	<b>41</b>
<b>4</b>	<b>MÉTODOS</b>	<b>42</b>
<b>4.1</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>42</b>
<b>4.2</b>	<b>Identificação do tema e da pergunta norteadora</b>	<b>42</b>
<b>4.3</b>	<b>Estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão</b>	<b>42</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>44</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>51</b>

<b>7 CONCLUSÃO</b>	<b>60</b>
<b>8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>61</b>

## 1. INTRODUÇÃO

No ano de 1989 foi lançado o primeiro inibidor da bomba de prótons (IBP) no mercado, o omeprazol, medicamento que revolucionou o tratamento de distúrbios ácidos no trato gastrointestinal, deixando seus antecessores, os antagonistas do receptor H<sub>2</sub> da histamina, em segundo plano devido sua alta eficácia e segurança (STRAND; KIM; PEURA, 2017).

Ao longo desses 33 anos, outros inibidores da bomba de prótons foram lançados, estando onipresentes nos serviços de gastroenterologia no mundo. Essa classe é considerada como primeira escolha para o tratamento de úlceras duodenais, doença do refluxo gastresofágico (DRGE), síndrome de Zollinger-Ellison e prevenção de úlceras associadas ao uso de anti-inflamatórios não esteroidais (FDA, 2015a).

Sua elevada segurança e grande variedade de indicações, acarretou no grande número de prescrições nos serviços primários e até terciários de saúde. Estima-se que no ano de 2017, no Japão, foram gastos 268 bilhões de ienes em IBPs, o equivalente a cerca de 10,49 bilhões de reais quando convertidos pelo valor da moeda atual (SAKATA et al, 2020).

O uso demasiado dessa classe foi observado durante o período de estágio em um hospital público do Tocantins, gerando o questionamento da real necessidade do uso de IBPs em pacientes internados, pois apesar de ser considerado um medicamento com poucos efeitos colaterais, ainda pode aumentar o risco de fraturas ósseas e até contribuir para arritmias e convulsões devido ao risco de hipomagnesemia (CHEUNG PASITPORN et al, 2015). Dito isso, o presente estudo buscou revisar na literatura as adequações de IBPs no mundo em pacientes hospitalizados.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Uma breve história das descobertas das secreções gástricas até a formulação dos inibidores da bomba de prótons

Os séculos XIX e XX foram tempos de grandes descobertas no ramo da gastroenterologia. Em 1823, William Prout publicou um texto revelando a presença de ácido clorídrico no estômago de animais durante o processo de digestão, mas esta descoberta não foi rapidamente incorporada ao conhecimento científico da época pois acreditava-se que o estômago secretava ácidos láctico e fosfórico (PROUT, 1824). Já na segunda metade do século XIX, o cirurgião Ivan Pavlov, ao realizar experimento com cães em jejum, afirmou que o ácido clorídrico era produzido pelo estômago e sua secreção acontecia logo após a exposição de alimentos apetitosos, sem a necessidade da ingestão alimentar, propondo inclusive o controle neural sobre as secreções estomacais, pancreáticas e salivares (PAVLOV, 1902). No ano de 1905, John Sydney Edkins descobriu a gastrina, hormônio responsável pela liberação de ácido clorídrico, iniciando uma fase de reconhecimento de estímulo de secreção gástrica por substâncias hormonais, já que antes o mecanismo neural prevalecia (EDKINS, 1906). Quinze anos depois, Leon Popielski publicou sobre a existência de um secretagogo gástrico poderoso capaz de agir diretamente nas células produtoras de ácido clorídrico (células parietais) que passou a ser denominada de histamina (POPIELSKI, 1920). A complexidade da interação entre os estímulos neural (vagal) e hormonais (predominantemente, gastrina e histamina) só passou a ser reconhecida com mais profundidade na 2ª metade do século XX (KONTUREK, 2003).

Também na 2ª metade do século XX, em 1972, James Black descobriu os antagonistas do receptor H<sub>2</sub> da histamina, capazes de bloquear a liberação de histamina e diminuir a acidez do estômago, e em 1976, no Reino Unido, foi lançada a cimetidina, medicamento que revolucionou o tratamento de úlceras gástricas e duodenais, doença do refluxo gastroesofágico e gastrite (BLACK et al, 1972; BARDHAN; NAYYAR; ROYSTON, 2003).

Ainda no ano de 1976, George Sachs e outros pesquisadores descobriram a bomba de prótons (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>- ATP-ase) nas vesículas das células oxínticas nas glândulas estomacais e associaram à secreção de ácido clorídrico. Com essa determinação, foi lançado, em 1989, o primeiro inibidor de bomba de prótons, o

omeprazol, que devido a sua elevada eficácia, segurança e tolerância quando comparado com os tratamentos medicamentosos progressos, passou a ser o medicamento escolhido para o tratamento de distúrbios relacionados ao ácido até os dias atuais (SACHS et al, 1976; STRAND et al, 2017).

No período de aproximadamente 100 anos, os estudos em gastroenterologia foram contemplados com três prêmios Nobel: Ivan Pavlov, em 1904, pelos seus estudos em estímulo neural em secreção gástrica e em suas diferentes fases (incluindo a fase cefálica da secreção), James Black, em 1988, pelo reconhecimento dos antagonistas de receptores H<sub>2</sub> e, em 2005, os australianos Barry Marshall e Robin Warren, pela descoberta da bactéria *Helicobacter pylori* no estômago e sua relação patogênica com a doença péptica (KONTUREK et al, 2005).

## 2.2 Aspectos morfológicos do estômago

O estômago é dividido, pela maioria dos autores, em três partes anatômicas - fundo, corpo e antro - e duas regiões funcionais – oxíntica (oxys = ácido, em grego) e pilórica. Além disso, possui ao todo cinco camadas concêntricas de tecido: (1) o epitélio da mucosa, responsável por revestir o lúmen do estômago; (2) uma fina camada de músculo liso conhecida como mucosa muscularis; (3) a submucosa, constituída por tecido conjuntivo e vasos sanguíneos; (4) a túnica muscular, formada por duas camadas de músculo, a circular interna e a longitudinal externa; (5) e por último a serosa, que é voltada para a cavidade peritoneal (Figura 1) (MOORE; DALLEY; AGUR, 2019; DRAKE; VOGL; MITCHELL, 2021).

A região oxíntica distribui-se predominantemente no fundo e no corpo gástricos e distribui-se em aproximadamente 80% do órgão. Nela há predomínio de células parietais, estimando-se que o estômago contenha 10<sup>9</sup> células parietais. A região pilórica tem como principal marcador as células G, produtoras de gastrina, numa população celular estimada em até 9 milhões, e distribui-se em aproximadamente 20% do órgão (SCHUBERT; PEURA, 2008).

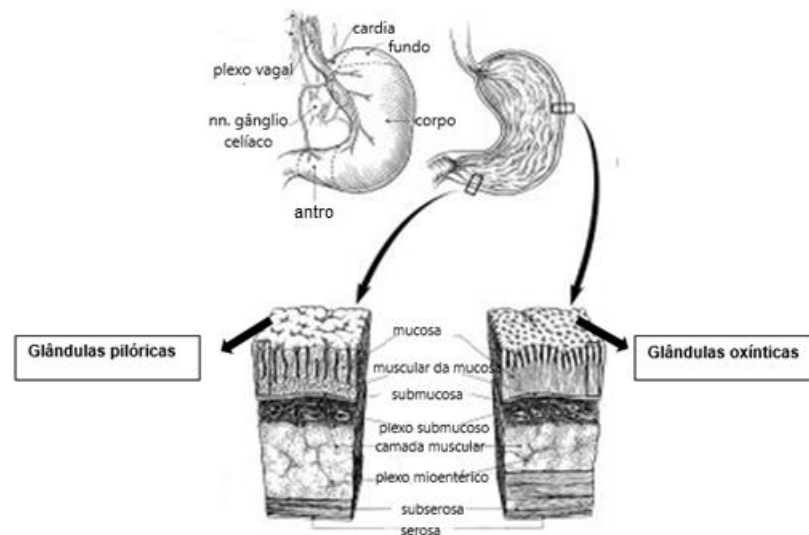
Uma outra região anatômica frequentemente apresentada é a cárdia, uma zona de transição de aproximadamente 9 mm entre a mucosa escamosa do esôfago e a mucosa oxíntica do estômago (Figura 1), mas a sua existência como uma região anatômica definida é motivo de debate, pois alguns estudiosos consideram que essa região é formada em decorrência de refluxos gástricos anormais. O suporte para esse



debate é que essa região está ausente em muitos pacientes submetidos a endoscopia e necropsia (SCHUBERT; PEURA, 2008).

A superfície luminal da mucosa gástrica é coberta por uma camada de células epiteliais colunares, chamadas de células mucosas da superfície, cuja função é secretar muco e bicarbonato. Além disso, essa superfície luminal é cravejada de inúmeras invaginações, formando as glândulas gástricas.

**Figura 1- Visão geral do estômago e das camadas que compõem a parede do órgão.**



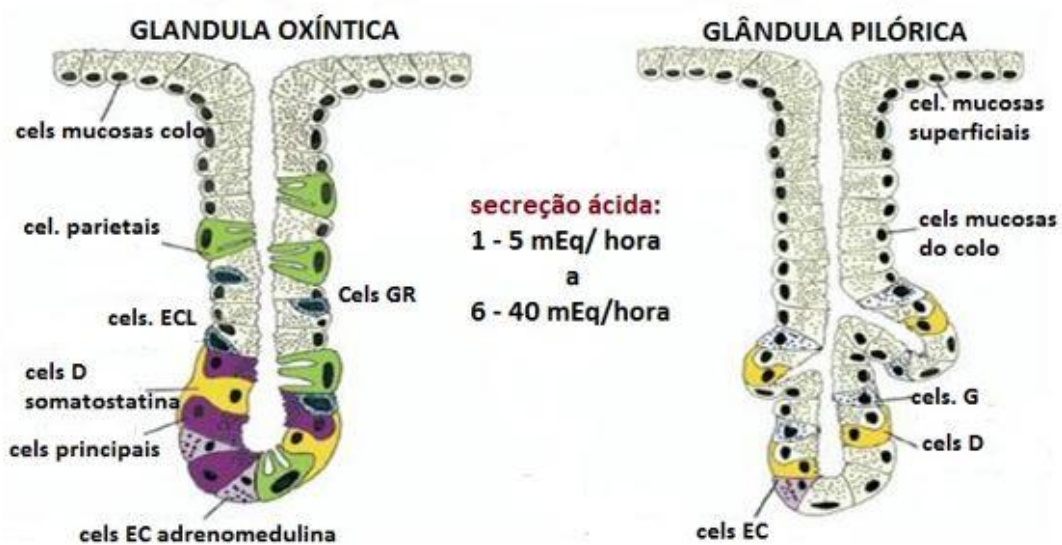
Legenda: Na parte superior central, representação do estômago, incluindo a cárdia como região anatômica, a inervação do plexo vagal (fibras parassimpáticas) e pelo gânglio celíaco (fibras simpáticas) e a parte interna do estômago esquematizada. Embaixo, as camadas que compõem a parede gástrica. Fonte: Adaptado de Chew (2004).

As glândulas gástricas possuem a região do istmo, do colo e da base (Figura 2). No istmo, localizam-se as células-tronco pluripotentes, que se dividem em (1) linhagens de células superficiais, que migram para esta direção e se diferenciam em células mucosas da superfície e em (2) linhagens profundas, que migram para o colo e base das glândulas, se diferenciando nas células que compõem essas regiões. Tanto no istmo como no colo, encontram-se as numerosas células parietais, responsáveis pela secreção de ácido clorídrico, cloreto de potássio e fator intrínseco. Predominantemente na base, estão as células D, produtoras de somatostatina, que mantem relação anatômica com as células enterocromafins-like (ECL) e parietal, conforme pode ser visto na Figura 2. As células ECL são produtoras de histamina. Ainda no colo, estão presentes as células mucosas, responsáveis por secretar um muco glicoproteico diferente do secretado pelas células mucosas da superfície, com

propriedades inclusive antibióticas. No colo e principalmente na base, localizam-se as células principais, produtoras de pepsinogênio, enzima inativa que em contato com o pH ácido da superfície do estômago será convertida em pepsina. Essas células também secretam lipase e leptina, sendo que esta última é encontrada também nas células parietais. Ainda nesta região glandular, encontram-se células enteroendócrinas ou neuroendócrinas, que produzem substâncias sinalizadoras de ação hormonal ou parácrina. Dentre elas, estão as já citadas células ECL, que respondem por aproximadamente 30% das células neuroendócrinas no ser humano, células G, produtoras de gastrina, células D, produtoras de somatostatina e amilina, células EC, produtoras de peptídeo natriurético atrial e serotonina, células GR ou A-like (produção de grelina e obestatina), dentre outras (SCHUBERT; PEURA, 2008; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

De acordo com a porcentagem de tipos celulares das glândulas gástricas, elas são denominadas como glândulas oxíntica ou pilórica (Figura 2). Nas glândulas oxínticas, localizadas predominantemente no fundo e no corpo do estômago, prevalecem as células parietais, enquanto que nas glândulas pilóricas, localizadas no antro do estômago, predominam as células G e células D (Figura 2) (SCHUBERT, 2014; JOHNSON, 2018).

**Figura 2- Representação esquemática das glândulas oxínticas e pilóricas e suas respectivas populações celulares.**



Fonte: Adaptado de Schubert e Peura (2008).

### 2.3. Secreções gástricas

O estômago secreta uma quantidade muito grande de substâncias com ações parácrinas e/ou hormonais, tendo papéis fisiológicos distintos e fundamentais em toda a complexa fisiologia do sistema gastrointestinal e geral. Dentre essas secreções citam-se o muco, o ácido clorídrico, o pepsinogênio, a histamina, a somatostatina, o fator intrínseco de Castle, os fatores de crescimento e fatores imunológicos. Há uma importante interligação entre os fatores que estimulam e os que inibem a secreção de cada composto, muitas vezes com suas ações fisiológicas ocorrendo em cascata. Tais controles estimulatórios e inibitórios são, na maioria das vezes, dependentes da participação do sistema nervoso (FRY, 2009; SCHUBERT, 2015).

A velocidade de secreção ácida também se modifica ao longo do tempo e fica na dependência de diferentes variáveis que a estimulam e a inibem, inclusive as diferentes fases do processo secretor, apresentadas a seguir. Dessa forma, têm-se que a secreção de HCl ao longo de um período pode variar de 1 mEq/hora a 40 mEq/hora (Figura 2). (FRY, 2009; SCHUBERT, 2015).

As secreções gástricas podem ser compreendidas de acordo com seu momento e comportamento fisiológico e assim classificadas em três fases: cefálica, gástrica e intestinal (FRY, 2009; SCHUBERT, 2015).

#### 2.3.1- Fase cefálica

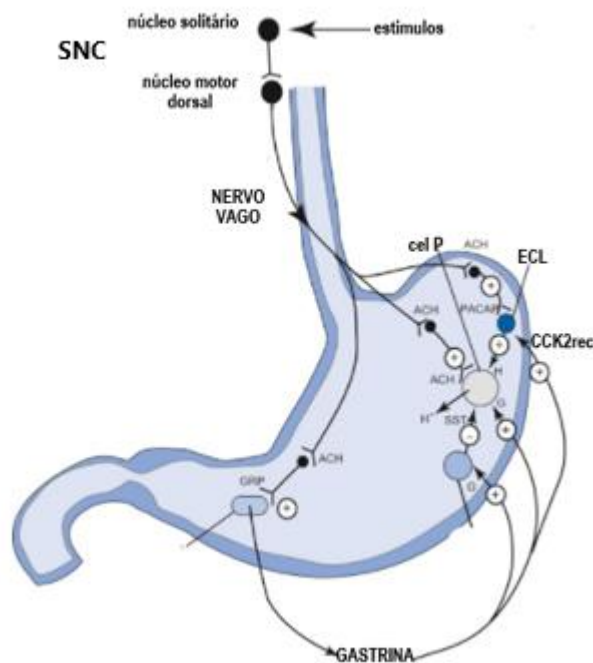
A fase cefálica se inicia antes mesmo do alimento ser colocado na boca, através de estímulos visuais e olfativos que transmitem impulso ao córtex cerebral, sinalizando à medula oblonga, que por sua vez irá estimular o nervo vago a liberar acetilcolina. Este neurotransmissor, em contato com os receptores M3 expressos nas células parietais, estimula a secreção de ácido (FRY, 2015; POWER; SCHULKIN, 2008; KULKARNI et al, 2018).

Essa fase é um conjunto de respostas adaptativas anatômicas, fisiológicas e comportamentais que afetam a eficiência digestiva e metabólica, incluindo o tamanho da refeição. Todas as etapas básicas do processo nutricional são mediadas pelo SNC nesta fase, interferindo no quanto se ingere, no processo digestivo e absorptivo, no metabolismo (preparo orgânico para processo de armazenamento) e, possivelmente, até influenciando o momento de interromper a refeição. Embora historicamente

reconhecida, até mesmo nos estudos de Ivan Pavlov já referidos neste texto, a fase cefálica vem ganhando muitos estudos interessantes, incluindo a definição do papel de diferentes mediadores, como a leptina, a grelina e obestatina e mais classicamente a insulina (ZHANG et al, 2005; POWER; SCHULKIN, 2008; FEHER, 2017).

A Figura 3 ilustra a fase cefálica da secreção ácida. Estímulos como odor e visão estimulam o sistema nervoso central (SNC), essencialmente as regiões corticais e as regiões referentes ao núcleo solitário e núcleo motor dorsal, cuja eferência estimula diretamente as células parietais (células P) e células ECL e indiretamente por meio do estímulo à secreção de GRP (do inglês “**g**astrin-**r**eleasing **p**eptide”), liberando gastrina pelas células G e, finalmente, estimulando a secreção de H<sup>+</sup> (FEHER, 2017).

**Figura 3- Esquema da fase cefálica da secreção gástrica.**



Legenda: Estímulos sensoriais ativam o núcleo do trato solitário e o núcleo motor dorsal do nervo vago, levando informação que estimula secreção ácida. SNC: sistema nervoso central; Ach: acetilcolina; CCK2: receptor de gastrina; GRP: peptídeo liberador de gastrina; ECL: células enterocromafins-like. Fonte: Adaptado de Feher (2017).

### 2.3.2- Fase gástrica

Com as distensões ocorridas no estômago após a chegada do alimento, inicia-se a fase gástrica, responsável pela maior parte das secreções. O mecanismo dessa

fase se dá por meio da ativação dos mecanorreceptores presentes na mucosa gástrica que iniciam reflexos extramurais longos, assim como reflexos intramurais curtos e/ou locais. Os reflexos longos são conhecidos como reflexos vagovagais, pois deles participam tanto impulsos aferentes como eferentes do nervo vago. Como as fibras aferentes e as fibras eferentes transitam pelo nervo vago, o reflexo ficou consagrado pelo nome de vagovagal. Os impulsos aferentes enviam os sinais de distensão percebidos pelos mecanorreceptores para o núcleo vagal; já os impulsos eferentes enviam a resposta para as células G e células parietais. Por sua vez, os reflexos intramurais curtos são responsáveis por mediar a resposta de neurônios que se encontram inteiramente na parede do estômago (FRY, 2015; JOHNSON, 2018).

A distensão é o mais efetivo estímulo para a secreção ácida. Embora a secreção ácida seja resultante de uma conjuntura de fatores estimulantes e inibitórios, tem-se claro que a distensão orgânica promove grande estímulo às células parietais para secretarem ácido. Mesmo num ambiente extremamente ácido, com pH de valor 1, a distensão antral ainda funciona como um fator estimulador das células G a produzirem gastrina, que por sua vez, estimula a secreção de HCl pelas células parietais. Por outro lado, a acidez, analisada como uma variável isolada, contribui para inibir a secreção ácida, num mecanismo de *feedback* que envolve diversos mediadores, sendo a somatostatina a substância mais clássica. Em ambientes luminais gástricos bem ácidos, a liberação de gastrina é inibida ( $\text{pH} < 2$ ). Assim, entende-se que a liberação ácida decorrente do estímulo da distensão decorre não exclusivamente pelo estímulo de células G, mas de reflexos neurais (SCHUBERT, 2014; JOHNSON, 2018).

Um tipo de reflexo vagovagal curto é conhecido como reflexo piloro-pilórico e outro é chamado de piloro-oxíntico. O primeiro estimula a liberação de gastrina no antro quando este é distendido. O segundo é responsável por manter a secreção de ácido gástrico na região oxíntica como resposta à distensão pilórica (JOHNSON, 2018).

### 2.3.3. Fase intestinal

Esta última fase é marcada pela chegada do alimento ao duodeno. Ela está interligada ao estômago por produzir sinais que retardam o esvaziamento gástrico através do reflexo inibitório enterogástrico. Fatores como a distensão duodenal,

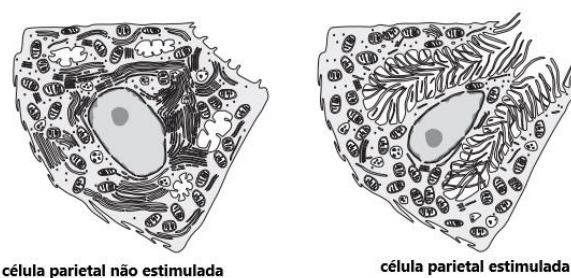
irritação do duodeno, pH ácido no duodeno, aumento da osmolaridade duodenal, presença de aminoácidos e produtos gordurosos da digestão estimulam tal reflexo. As principais secreções envolvidas nesse processo são colecistocinina, glucagon, peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-Q), peptídeo YY e somatostatina (FEHER, 2017).

#### 2.4. Secreção ácida

Como dito anteriormente, a secreção de ácido clorídrico é feita pelas células parietais. Tais células possuem os receptores de histamina do tipo H<sub>2</sub>, os receptores colinérgicos muscarínicos M<sub>3</sub> e os receptores da gastrina CCK-2/ CCK-B. Os principais hormônios que podem estimular a secreção deste ácido são a gastrina e a histamina. Já os hormônios somatostatina, prostaglandina E<sub>2</sub> e I<sub>2</sub> são responsáveis por inibir a secreção do ácido (CHEW, 2004; JOHNSON, 2018)

A secreção ácida para o ambiente intraluminal impõe uma grande demanda energética na forma de ATP. Assim, as células parietais gástricas são ricas em mitocôndrias, as quais geram ATP por meio da fosforilação oxidativa. A caracterização morfológica da célula parietal é fácil, visto que apresenta um aspecto relativamente homogêneo, com um formato cônico, com uma membrana apical pequena e membrana basolateral grande. É o tipo celular mais frequente nas glândulas gástricas. Durante o período de jejum, têm-se a presença das estruturas tubulovesiculares dentro do citoplasma. Com o estímulo, essas vesículas se fundem com a membrana apical, resultando em microvilosidades. Essas estruturas tubulares contêm a bomba de prótons (Figura 4) (LAPIERRE et al, 2007; SCHUBERT; PEURA, 2008).

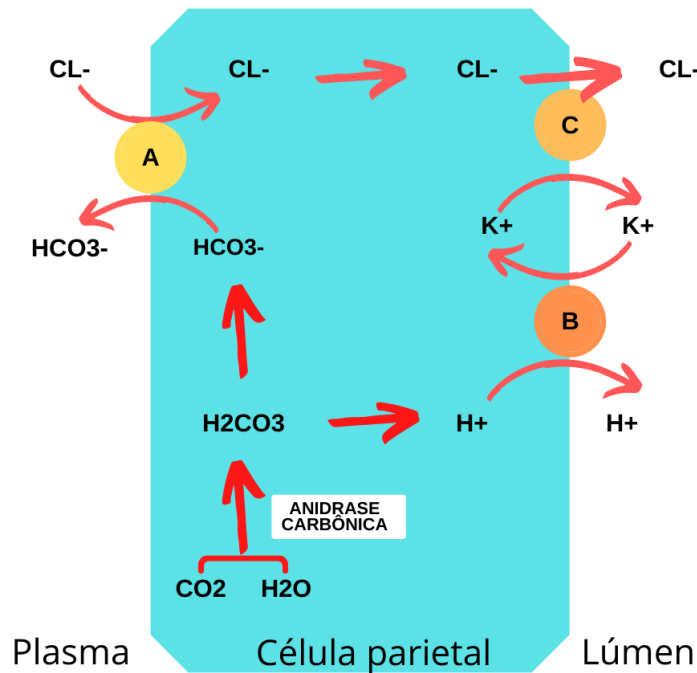
**Figura 4- Células parietais.**



Legenda: À esquerda, célula parietal não estimulada, com as estruturas tubulovesiculares totalmente em seu citoplasma; à direita, estruturas tubulovesiculares já fundidas com a membrana apical. Fonte: Adaptado de Feher (2017).

O mecanismo de liberação do ácido se dá através da ativação da enzima adenilato ciclase, responsável por catalisar a hidrólise de ATP em monofosfato cíclico de adenosina (AMP cíclico ou AMPc) no interior da célula parietal. A elevação do AMP cíclico altera a morfologia da célula, fazendo com que as vesículas tubulares presentes no citoplasma e contendo as enzimas anidrase carbônica e  $K^+-H^+-ATPase$  (bomba de prótons) migrem para a membrana dos canálculos, formando as microvilosidades. Ainda não se sabe o que regula esse movimento das vesículas tubulares para a fusão com a membrana, mas envolve microfilamentos de actina, pequenas GTPases, proteínas ligadas à fusão e atracação, ligantes de citoesqueleto, dentre outros (SCHUBERT; PEURA, 2008; SCHUBERT, 2015). Essa alteração conformacional é importante por aumentar a superfície de contato dessas enzimas com o plasma e o lúmen gástrico. Quando isso ocorre, o íon de cloro presente no plasma é transportado através dos canálculos para o lúmen, ao mesmo tempo que o potássio intracelular é lançado para o lúmen em simporte. Quando em meio extracelular, o potássio retorna à célula numa troca com o íon  $H^+$ , processo mediado pela bomba de prótons. Dentro da célula, a enzima anidrase carbônica irá catalisar a reação do dióxido de carbono com água, formando assim ácido carbônico, que irá dissociar e dar origem aos íons  $H^+$  e bicarbonato (Figura 5) (CHEW, 2004; JOHNSON, 2018; RITTER et al, 2020).

**Figura 5- Secreção do ácido clorídrico através da célula parietal.**



Legenda: O carreador A é um antiporte que troca cloro e ácido carbônico. O carreador B é a bomba de prótons e o carreador C é responsável pelo simporte de cloro e potássio. Fonte: Elaborada pela própria autora (2022).

A bomba de prótons é uma enzima que catalisa a troca de potássio intraluminal por  $\text{H}^+$  do citoplasma, numa permuta eletricamente neutra, sendo composta por duas subunidades denominadas  $\alpha$  e  $\beta$ . A subunidade  $\alpha$ , de maior massa molecular, é responsável pela localização apical e pelas funções catalíticas e de transporte da enzima. A subunidade  $\beta$  é uma glicoproteína e tem por funções a proteção da enzima contra a degradação, a maturação funcional e estrutural e o transporte intracelular da enzima. É na subunidade  $\alpha$  que se localizam os sítios de ligação para os inibidores da bomba de prótons, mas as duas subunidades são essenciais para o completo funcionamento da bomba de prótons (ASANO et al, 2000; SHIN; SACHS,2008).

## 2.5. Substâncias Participantes da Secreção Gástrica

A complexa fisiologia da secreção gástrica envolve um número enorme de substâncias hormonais e ou parácrinas, vulneráveis a estímulos de diferentes naturezas e que atuam dentro de um equilíbrio finamente controlado. Essa ação coordenada promove a produção regular do ácido, dentro de concentrações



adequadas para cada momento fisiológico, regulando a sua produção e controlando os potenciais efeitos lesivos do excesso ou falta de produção. Como já previamente referido neste texto, os mais clássicos estimulantes da secreção ácida são a gastrina, a histamina e a acetilcolina (ACh). Como clássico inibidor, reconhece-se a somatostatina. Mas, os estudos vêm cada vez mais mostrando diferentes substâncias participantes dessa fisiologia, muitas com seus papéis mais ou menos identificados, outras ainda em investigação. A Figura 6 apresenta diferentes passos fisiológicos que participam da secreção gástrica, quer estimulando, quer inibindo a produção do HCl (JOHNSON, 2018).

### 2.5.1. Gastrina

A gastrina é um hormônio secretado pelas células G, localizadas em sua maioria no antro do estômago, apesar de também ser secretada no duodeno, intestino proximal, cólon e pâncreas. Sua liberação é feita através de sinais químicos, mecânicos e elétricos.

Os sinais químicos incluem álcool, cafeína, substâncias agonistas beta 2 e beta 3 adrenérgicos e substâncias proteicas, que por meio de receptores extracelulares sensíveis ao cálcio, do receptor GPRC6A (receptor ativado por aminoácidos, principalmente aminoácidos básicos e polares, e presentes em muitos tecidos) e do receptor de ácido lisofosfatídico 5 (LPAR5, superfamília fosfolipídica constituinte de membranas biológicas com reconhecidos papéis estruturais e sinalizadores em diversos processos fisiológicos, presentes na superfície das células G), podem reconhecer tais moléculas e iniciar a liberação do hormônio. O principal fator mecânico é a distensão do antro gástrico, que estimula a liberação da gastrina via receptores de estiramento. A estimulação vagal do estômago promove a liberação de acetilcolina que irá agir no peptídeo liberador de gastrina (GRP) secretando o hormônio (VALLE, 2014; WELCOME, 2018).

Aminoácidos produzidos pela digestão de proteínas da dieta potencializam a secreção de gastrina de forma mais intensa que as proteínas não hidrolisadas e provavelmente o faz por uma ação direta, visto que não se consegue inibir esse efeito com uso de anticolinérgico. Os aminoácidos fenilalanina e triptofano são os mais efetivos como secretagogos (FEHER, 2017).

A gastrina é secretada em duas formas: gastrina 17 (G-17) e gastrina 34 (G-34), de acordo com o número de aminoácidos na cadeia polipeptídica. A G-17 tem uma vida média de apenas 7 minutos e a G-34 mais longa, de até 30 minutos, mas ambas são igualmente efetivas em estimular a secreção ácida pelas células parietais (FEHER, 2017).

Seu estímulo para a liberação de ácido clorídrico se dá por duas vias principais, a primeira estimulando diretamente a célula parietal por meio dos receptores CCK-2/CCK-B presentes em sua membrana e a segunda por meio da estimulação das células enterocromafins-like, também por via dos receptores CCK2/CCK-B, a liberarem histamina, que irão assim, agir nas células parietais (VALLE, 2014; WELCOME, 2018). Nas células parietais, após ligarem-se aos receptores, ativam fosfolipase C e liberam cálcio intracelular. A consequência é a secreção ácida e a possível sensibilização das células parietais a outras substâncias secretogogas. Gastrina e colecistocinina (CCK) têm a mesma sequência de aminoácidos na terminação carboxil. Portanto, compartilham receptores CCK2, presentes nas células parietais e ECL. O receptor CCK1 é exclusivo para colecistocinina. A colecistocinina é uma substância que inibe a secreção ácida (enterogastrona) e é induzida pela presença de alimentos no intestino (SCHUBERT; PEURA, 2008).

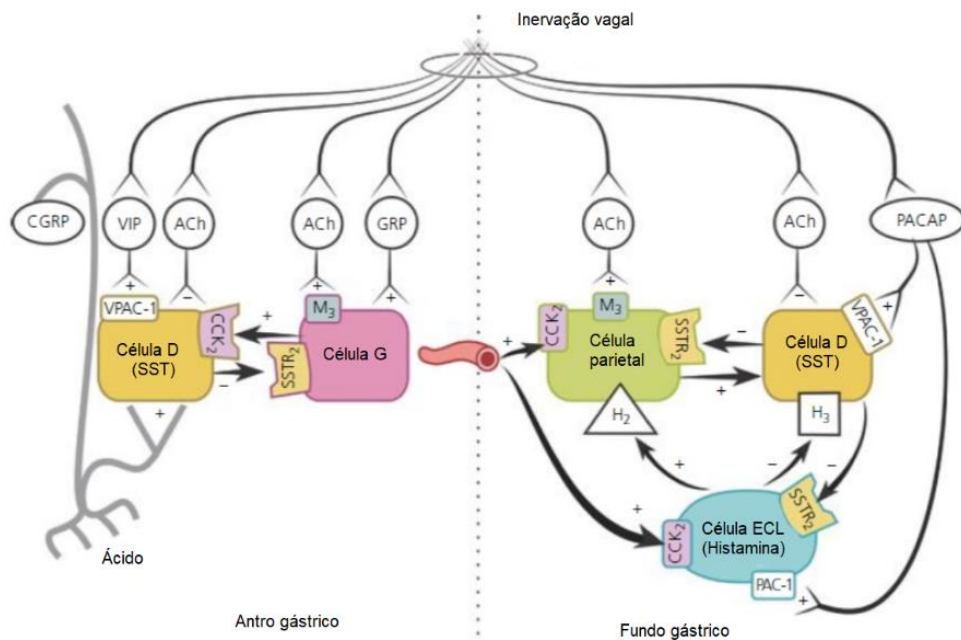
A inibição da gastrina ocorre por meio de feedback negativo produzido pela somatostatina (SST) por meio de duas vias. A primeira é dependente do pH gástrico, em ambiente de baixo pH, o neuropeptídeo CGRP (sigla a partir do inglês "*Calcitonin gene related peptide* = peptídeo gene relacionado à calcitonina) irá estimular a somatostatina e inibir a secreção de gastrina via receptores de somatostatina tipo 2 (SSTR2) presentes na membrana das células G; por outro lado o aumento do pH gástrico, seja por efeito de drogas antissecretórias, como os inibidores da bomba de prótons ou atrofia gástrica, a secreção de SST é inibida e a gastrina é então estimulada. A segunda via é parácrina, na qual a própria gastrina irá estimular diretamente a SST, via receptores CCK2 e inibir sua secreção, processo conhecido como autorregulação (Figura 6) (VALLE, 2014; WELCOME; 2018; JOHNSON, 2018).

Outra substância identificada como inibidora da gastrina é a galanina, ainda relativamente pouco compreendida dentro de suas ações fisiológicas. Como inibidora da gastrina, tem um papel aparentemente secundário. Mas está relacionada com a modulação da vasopressina e da ocitocina e na modulação de comportamentos de ingestão de água e de alimentos, incluindo a modulação do apetite ao sódio. A

modulação galaminérgica tem sido estudada na interação do eixo cérebro-intestino, incluindo a relação SNC e secreção gástrica, processo fisiológico complexo e que envolve muitos neurotransmissores e diferentes receptores (MANCINI; HALPERN, 2002).

O aumento do pH no estômago decorrente de diferentes etiologias, incluindo o uso de inibidores da bomba de prótons (IBPs), leva a uma inibição da secreção de somatostatina, com conseqüente hipergastrinemia. A gastrina é um hormônio trófico e sua secreção persistentemente elevada pode induzir a proliferação de células parietais e de ECL. A gastrina atua diretamente nas células ECL para induzir hiperplasia, displasia e neoplasia (SCHUBERT; PEURA, 2008; CAMILO et al, 2020).

**Figura 6- Passos fisiológicos da secreção ácida na região fúndica e antral.**



Legenda: A acetilcolina (ACh) resultante da estimulação vagal estimula receptores M3 das células parietais, promovendo secreção ácida, e receptores SST das células D, que promovem inibição da secreção. O neurotransmissor PACAP (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide) pode induzir a secreção ácida (por receptores PAC1 das células enterocromafins-like, ou ECL) ou inibir a secreção do ácido por estimular receptores específicos das células D. Estímulos à secreção ou inibição ácida também são identificados devido à ação direta de ACh e indireta, envolvendo outros neurotransmissores: Peptídeo intestinal vasoativo (VIP), peptídeo liberador de gastrina (GRP), peptídeo gene relacionado à calcitonina (CGRP). Fonte: Adaptado de Schubert (2014).

### 2.5.2. Histamina

Produzida pelas células enterocromafins-like (ECL) na base das glândulas oxínticas e também por mastócitos, a histamina é o principal hormônio estimulante direto das células parietais. As células ECL produzem o aminoácido histidina, que sob a ação da enzima histidina descarboxilase, é convertido em histamina. Com a ativação dos receptores CCK-2, a histamina contida em vesículas no interior da célula sofre exocitose e irá agir nas células que possuem receptores para histamina. Os receptores são classificados em H1, H2, H3 e H4 e variam sua expressão de acordo com a célula (VALLE, 2014; WELCOME, 2018). As células parietais expressam os receptores do tipo H2, que ao receberem o estímulo, irão ativar a enzima adenilato ciclase, convertendo ATP em AMP cíclico, iniciando assim o processo da produção de ácido gástrico. Ademais, as células D, produtoras de SST, possuem receptores do tipo H3, que ao serem acoplados, irão inibir a secreção de SST pela célula (CHEW, 2004; VALLE, 2014; WELCOME, 2018).

Em contrapartida, a somatostatina inibe a secreção de histamina, assim como também são inibidores da histamina, a prostaglandina, o CGRP e o peptídeo YY. Este último não é reconhecido como um inibidor fisiológico da secreção gástrica, segundo estudos mais recentes, mas demonstra-se seu papel inibitório quando administrado sistemicamente e há um aumento de sua concentração sérica após as refeições. Fisiologicamente, é um inibidor da ingestão alimentar (BATTERHAM et al, 2003; KONTUREK et al, 2004). Por outro lado, a secreção de histamina é estimulada pela gastrina, VIP, PACAP e grelina (CHEW, 2004; SHULKES; BALDWIN; GIRAUD, 2006).

As células enterocromafins-like (ECL) são assim chamadas para diferenciá-las das células enterocromafins (EC); estas últimas contêm diversas substâncias parácrinas e hormonais, dentre as quais o peptídeo natriurético atrial (PNA), serotonina e adrenomedulina. As células neuroendócrinas totalizam aproximadamente 1% das células epiteliais no ser humano. As células ECL representam aproximadamente pouco menos de 1/3 do total de células neuroendócrinas na espécie humana (SCHUBERT; PEURA, 2008).

### 2.5.3. Acetilcolina (ACh)

Este neurotransmissor é intimamente relacionado com a estimulação da secreção ácida. As células parietais têm receptores muscarínicos M3. Tais receptores (M3r) ativam a fosfolipase C, gerando trifosfato inositol e liberação Ca intracelular. Como já apresentado anteriormente, os estímulos neurais são diversos, já presentes na fase cefálica. Bebidas fermentadas estimulam M3r. As células D, produtoras de SST têm receptores muscarínicos M2 e M4, que inibem secreção SST, indiretamente contribuindo para a liberação ácida. Discute-se o controle neural mais adiante neste texto (JOHNSON, 2018).

### 2.5.4. Somatostatina (SST):

Produzida pelas células D, é o principal hormônio inibitório das secreções gástricas, biliares e pancreáticas. Além disso, é capaz de promover a redução do fluxo sanguíneo esplênico, inibir os fatores de crescimento e proliferação celular, assim como inibir a motilidade gastrointestinal. Sua ação é mediada por meio de cinco receptores de proteína G acoplados (GPCRs): SSTR1, SSTR2 (dividido em 2A e 2B), SSTR3, SSTR4, SSTR5. O receptor predominante nas células parietais, ECL e células G é o do tipo SSTR2 (VALLE, 2014; WELCOME, 2018).

Há uma relação anatômica direta entre as células D com as células alvo da ação da SST, como as células parietais e ECL (Figura 2), mostrando sua ação direta, via processo citoplasmático. Há também uma ação indireta pela circulação local. A SST, independentemente do tamanho de sua cadeia, apresenta uma meia vida de aproximadamente 1 minuto (FRANCIS et al, 1990; AMPOFO et al, 2020).

A SST é secretada em duas formas, de acordo com o número de aminoácidos na cadeia polipeptídica: SST-14, expresso no SNC e periférico e pâncreas, e a SST-28, produto das células D do trato gastrointestinal (FRANCIS et al, 1990; AMPOFO et al, 2020). Algumas células do sistema nervoso central também apresentam a SST como neurotransmissor. Sendo a expressão da SST restrita a diferentes tecidos, considera-se que existam determinantes celulares específicos para controlar a transcrição desta substância (AMPOFO et al, 2020). Uma terceira SST que apresenta 13 aminoácidos foi descrita em 2008 por Samson e colaboradores, com expressões

no baço, no SNC e pâncreas e tem funções a serem melhor estabelecidas, possivelmente interferindo na ingestão alimentar (SAMSON et al, 2008).

A secreção de ST-14 e ST-28 é controlada por componentes dietéticos (aminoácidos, gordura e glicose), pela ativação neural adrenérgica e muscarínica e por diversas substâncias como a gastrina e o peptídeo liberador de gastrina (GRP), VIP, PACAP, CGRP, secretina e peptídeo natriurético atrial, dentre outros, todas essas estimulando a secreção. A acetilcolina e o  $\gamma$ -interferon são inibidores. Um aumento da acidez gástrica estimula a secreção da STT tanto no antro como no fundo gástrico (SCHUBERT; PEURA, 2008).

#### 2.5.5. PACAP

Esse termo vem da abreviatura a partir da língua inglesa “*pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide*”. É um neuropeptídeo pituitário com várias funções no sistema nervoso central e periférico e presente na inervação da mucosa gástrica. Sua fisiologia precisa é incerta, mas é envolvido em diversos papéis reguladores em componentes somáticos e afetivos, na neuroproteção, em aspectos cognitivos, em memória e na regulação do estresse. Também se atribui ao PACAP uma participação na regulação da excitabilidade e plasticidade sináptica. Dentro de seus efeitos fisiológicos, descrevem-se a liberação de neurotransmissores, participação na modulação imune, dilatação vascular e brônquica, liberação de insulina e participação na proliferação e diferenciação celular. E, no trato gastrointestinal, estimula a secreção de histamina e ativa a motilidade intestinal. No trato gastrointestinal dos seres humanos, PACAP é encontrado em diferentes territórios. No esôfago, é reconhecido nos neurônios do plexo mioentérico e nas camadas musculares circular e longitudinal. No estômago, tanto nas fibras do sistema nervoso entérico como em células das glândulas gástricas. No intestino delgado e no grosso, está presente nos plexos submucoso e mioentérico e nas camadas musculares. A grande maioria dos estudos mostra o PACAP como indutor direto da secreção de HCl e indutor da secreção de histamina. Células ECL tem receptor (PAC1) para PACAP. Porém, há publicações que mostram que o PACAP inibe a secreção gástrica por estimular a liberação de somatostatina a partir de células D. É provável que o PACAP estimule a secreção de HCl durante a fase de enchimento gástrico pela refeição e iniba numa fase posterior,

liberando somatostatina (OH et al, 2005; VAUDRY et al, 2009; GILMARTIN; FERRARA, 2021; KARPIESIUK; PALUS, 2021).

#### 2.5.6. Grelina

Peptídeo bastante estudado nos últimos anos, principalmente no seu papel fisiológico de estimular o consumo alimentar. É sintetizada por células Gr na mucosa oxíntica do estômago e estimula a secreção ácida por meio da liberação de histamina a partir das células ECL. Também é secretada por outros tecidos, inclusive SNC, sendo um importante liberador de hormônio do crescimento. Tem ainda função de estimulação da secreção lactotrófica e corticotrófica. A estimulação simpática e a hipoglicemia são indutores da liberação de grelina enquanto a obesidade induzida por dieta, a hiperglicemia e a somatostatina inibem sua liberação. Ainda não está claro qual a importância deste peptídeo no tocante à secreção de ácido nem qual o impacto em sua produção pelas glândulas oxínticas durante o uso prolongado ou crônico de medicamentos inibidores da secreção ácida (SCHUBERT, 2015).

#### 2.5.7 Outras Substâncias

Muitas outras substâncias participam direta ou indiretamente da secreção ácida. A colecistocinina (CCK), a secretina, o peptídeo YY (PYY), a amilina, neurotensina e a leptina estimulam a somatostatina, diminuindo, portanto, a secreção de ácido gástrico. Da mesma forma, a serotonina tem efeito inibitório na secreção de ácido (SCHUBERT; PEURA, 2008; LAI et al, 2009).

O PYY, peptídeo produzido e secretado pelas células enteroendócrinas L presentes predominantemente no íleo e colon por estímulo do suprimento alimentar, parece ter um efeito inibitório da secreção gástrica estimulada pela refeição quando testada em níveis farmacológicos e com infusão experimental, mas seu efeito inibitório não é consistente quando analisado dentro de situações fisiológicas. Seus estudos apontam mais para um efeito fisiológico na redução do consumo alimentar por via neuronal, além de estimular a liberação de insulina e reduzir a secreção pancreática exócrina, junto com uma redução na absorção de macro e micronutrientes (SHULKES; BALDWIN; GIRAUD, 2006; PATON et al, 2020).

## 2.6. Controle neural

O sistema nervoso entérico (SNE) é uma divisão bastante complexa e ampla do sistema nervoso periférico que participa da regulação de funções digestivas, hormonais, imunológicas e metabólicas, com influência direta na motilidade e na secreção de todo o trato gastrointestinal (TGI). Esta complexidade do SNE vem ganhando conhecimentos recentes principalmente em suas interações com células neuroendócrinas, que são múltiplas células epiteliais sensoriais, e com um grupo de células imunes macrófágicas presente na parede do TGI. O SNE contém uma diversidade de neurônios e glia e praticamente todos os neurotransmissores conhecidos (KULKARNI et al, 2018).

Em semelhança ao SNC, o SNE apresenta um número de células gliais 4 a 6 vezes maior do que células neuronais e tem uma topologia colunar ao longo de todo o trato gastrointestinal. A glia entérica apresenta grande variedade morfológica, mas o papel fisiológico de cada uma delas ainda não é reconhecido. O que se sabe sobre a glia do SNE é que atua fisiologicamente na peristalse, na coordenação da propulsão e na secreção de todo o TGI, inclusive na secreção gástrica (KULKARNI et al, 2018).

As fibras neurais aferentes levam informações do estômago para o SNC e fibras eferentes trazem informações no sentido contrário, modulando a musculatura lisa do estômago, predominantemente por meio do nervo vago e dos nervos esplâncnicos. O nervo vago tem 80 a 90% de fibras aferentes e 10 a 20% de fibras eferentes. Em fisiologia, todos os processos são interdependentes, de tal modo que a fisiologia motora está intimamente ligada aos processos secretores e vice-versa, assim como com outros aspectos da fisiologia do sistema digestório (sistema imune, microbiota, endócrino) também são interligados (SHULKES; BALDWIN; GIRAUD, 2006; SCHUBERT; PEURA, 2008)

A inervação intrínseca consiste no plexo miontérico, entre as camadas musculares longitudinal e circular, e no plexo submucoso. O plexo miontérico é o maior dos dois plexos e se estende em todo o TGI. O plexo submucoso vai do estômago ao reto (KULKARNI, 2018). A inervação autonômica parassimpática se faz por meio do nervo vago e a inervação simpática por meio do gânglio celíaco e nervos esplâncnicos.

As fibras pré-ganglionares parassimpáticas são longas e liberam acetilcolina que ativa receptores nicotínicos no gânglio entérico intramural (dentro da parede do estômago). As fibras pós-ganglionares curtas também liberam acetilcolina, substância



reconhecida por receptores muscarínicos. Em geral, o efeito parassimpático é no sentido de estimular secreção e motilidade. Mas algumas fibras vagais eferentes ativam neurônios miontéricos inibidores, com atuação de peptídeos como VIP e óxido nítrico, importantes no relaxamento receptivo e adaptativo do estômago (LENT, 2010)

As fibras pré-ganglionares simpáticas que inervam o estômago são curtas, fazem sinapse com as fibras pós-ganglionares no gânglio celíaco, que é pré-vertebral. Neste sítio, libera acetilcolina, reconhecida por receptores nicotínicos. As fibras simpáticas pós-ganglionares, que são longas, liberam norepinefrina, reconhecidas pelos receptores adrenérgicos. Algumas poucas fibras simpáticas pós-ganglionares liberam acetilcolina. A resposta fisiológica simpática é a inibição da neurotransmissão excitatória dentro do sistema nervoso entérico (CHEW, 2004).

As fibras pré-ganglionares simpáticas ou parassimpáticas estimulam receptores nicotínicos e, portanto, não são inibidos pela atropina. Os receptores das fibras pós-ganglionares parassimpáticas são muscarínicos (sobrem efeito inibitório da atropina) e os receptores simpáticos são adrenérgicos (KULKARNI et al, 2018).

Desta forma, fica claro que as fibras eferentes pré-ganglionares simpáticas ou parassimpáticas não inervam diretamente as células parietais ou neuroendócrinas. Fazem sinapse com as fibras pós-ganglionares, e estas sim, fazem sinapse com outras fibras componentes do SNE. O SNE é uma rede neural complexa que contém neurônios intrínsecos e neurônios aferentes e eferentes extrínsecos. Muitos autores consideram o SNE como uma 3ª divisão do sistema nervoso autônomo graças à sua complexidade e certa independência funcional e morfológica, inclusive considerando a quantidade de neurônios que o compõe, comparável ao da medula espinhal (SCHUBERT; PEURA, 2008).

São muitas as substâncias secretadas pelas fibras pós-ganglionares que atuam no SNE como mediadores, conforme já citado previamente neste texto, como o peptídeo liberador de gastrina (GRP), polipeptídeo ativador da adenilato ciclase pituitária (Pacap), peptídeo gene-relacionado à calcitonina (CGRP), substância P, 5-HT, Gaba, Galanina, NPY, dentre outros tantos (KULKARNI et al, 2018).

Estudos recentes evidenciam que neurônios do SNE são perdidos com o passar do tempo, mas o número de gânglios miontéricos é mantido, sugerindo neurogênese entérica em adultos. Além disso, também se demonstra uma plasticidade no circuito neuronal e de células gliais (SCHUBERT; PEURA, 2008).

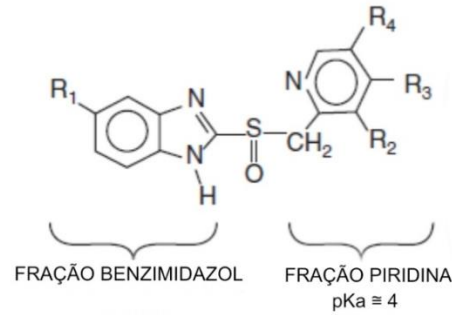
A acetilcolina não tem efeito direto na secreção de histamina. Por outro lado, as células parietais têm receptores muscarínicos M3 (M3r). O estímulo desses receptores leva a ativação da fosfolipase C, gerando trifosfato inositol e liberação Ca intracelular, fator estimulador da secreção ácida. Bebidas fermentadas estimulam M3r. Células D têm receptores muscarínicos M2 e M4 e recebem influência da acetilcolina, levando a inibição da secreção de somatostatina (ATHMANN et al, 2000; AIHARA et al, 2003; SCHUBERT; PEURA, 2008).

Ainda, os neurônios colinérgicos estimulam a secreção de gastrina direta e indiretamente. Diretamente por atuarem estimulando as células G em seus receptores CCK2 e indiretamente por inibir a secreção de somatostatina pelas células D e inibirem a secreção de peptídeo natriurético atrial pelas células enterocromafins (SCHUBERT; PEURA, 2008; KUPARI et al, 2013).

## **2.7. Os inibidores das bombas de prótons**

Os IBPs são pró-drogas ativadas por ácido que se convertem a ácido sulfênico, o qual faz reação covalente com uma ou mais cisteínas disponíveis na superfície luminal da bomba de prótons. Tais pró-drogas, após ativação, são inibidoras permanentes da enzima  $H^+K^+$  ATPase presente na bomba de prótons das células parietais. Atualmente, todos os IBPs aprovados são derivados do benzimidazol ligado por um grupo metilsulfinil, variando entre si devido às substituições nos anéis piridina e/ou benzimidazol (Figura 7). Há um novo IBP em fase de testes, tenatoprazol, que no lugar da fração benzimidazol, possui um anel imidazopiridina, conferindo-lhe uma meia vida maior em comparação com os IBPs à base de benzimidazol (DOMAGALA et al, 2006; SACHS; SHIN; HOWDEN, 2006; SHIN; SACHS, 2008).

Figura 7- Representação molecular básica de um inibidor de bomba de prótons.



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
Omeprazol/ Esomeprazol	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>
Lansoprazol	H	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O	H
Pantoprazol	CF <sub>2</sub> HO	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H
Rabeprazol	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O	H

Legenda: As moléculas apresentam as porções benzimidazol e piridina que ligadas por um grupo metilsulfinil e os diferentes radicais do tipo do IBP. Fonte: Adaptado de Litalien (2008).

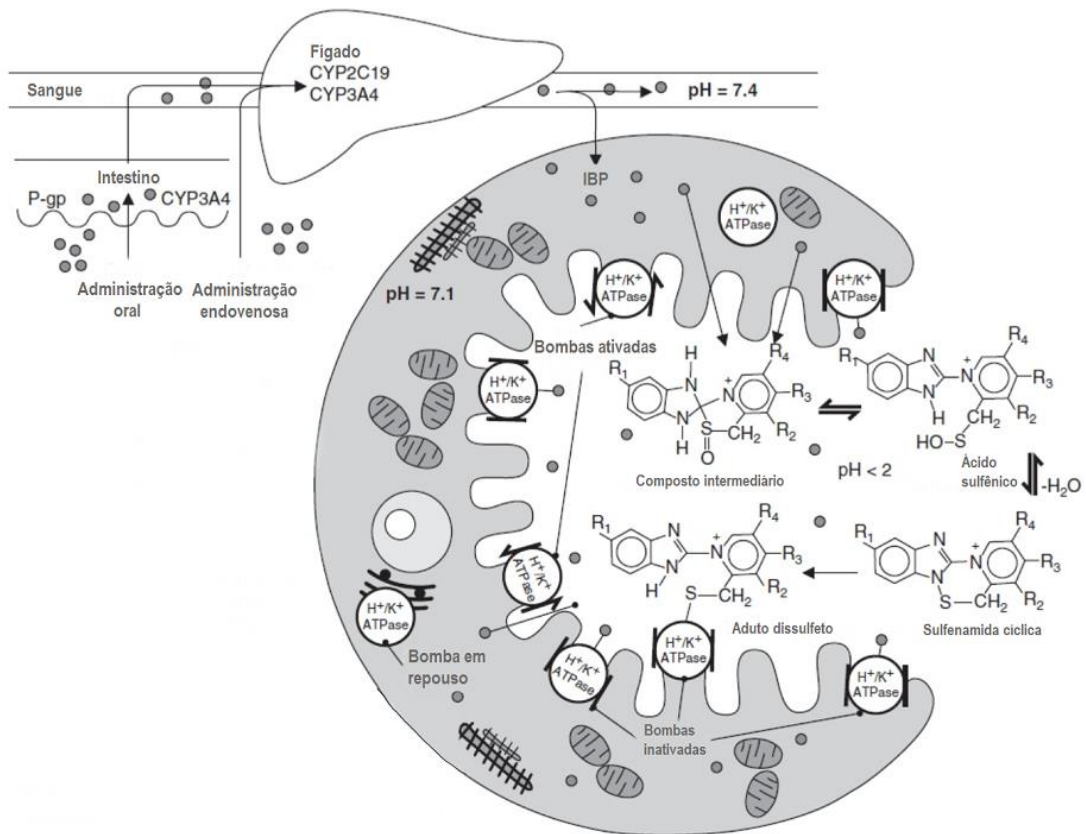
Esses medicamentos podem ser encontrados na forma de comprimidos com revestimento entérico, cápsulas de gelatina ou grânulos revestidos, absorvidos no intestino proximal. Também possuem formulações intravenosas, ideais para pacientes hospitalizados por proporcionarem supressão ácida imediata, agindo diretamente nas células parietais. A administração oral deve ser feita preferencialmente em jejum. Pode haver maior benefício no uso de preparação purificada de um isômero biologicamente ativo que sofre menos efeito do primeiro passo do metabolismo no fígado (caso do esomeprazol, isômero do omeprazol). Mas não há consistência na literatura sobre essas vantagens (SACHS; SHIN; HOWDEN, 2006; STRAND; KIM; PEURA, 2017).

### 2.7.1 Farmacocinética e farmacodinâmica

Os IBPs são bases fracas (pKa de aproximadamente 4), entregues às células parietais como pró-drogas. A fim de prevenir a ativação prematura no meio ácido do estômago quando ingeridos por via oral, são feitos com um revestimento de proteção entérica capaz de resistir à degradação do meio ácido e permitir a sua absorção em meio alcalino no intestino proximal. Uma vez na circulação, os IBPs transitam para as células parietais ativadas. As células parietais são o único espaço envolto por

membrana no corpo com pH abaixo de 4. Nesse ambiente, com pH em torno de 1, os IBPs se acumulam nos canalículos secretores da célula na porção luminal da bomba  $H^+K^+ATPase$ , como resultado da protonação da porção dos anéis piridina, tornando-os menos permeáveis à membrana. Por serem base fraca, são mais capazes de se acumularem seletivamente no ambiente ácido no canalículo secretor das CPs, onde estão 1000 vezes mais concentrados do que no sangue. Assim, não existe uma correlação entre a concentração plasmática máxima da droga e o grau de supressão ácida. Na superfície ácida da bomba, os IBPs sofrem uma segunda protonação na porção benzimidazol ou imidazopiridina que promove um rearranjo químico, produzindo ácido sulfênico catiônico. Esse cátion ou a forma sulfenamida produzida pela desidratação do ácido sulfênico forma uma ou mais ligações dissulfeto covalentes com o grupo tiol (-SH) das cisteínas da bomba de prótons inibindo permanentemente a bomba de prótons (Figura 8). Portanto, a necessidade desses 2 passos de protonação para acumulação e ativação das IBPs mostra que a reação covalente que inibe a ATPase é específica para a bomba  $H^+K^+ATPase$  gástrica (SACHS; SHIN; HOWDEN, 2006; STRAND; KIM; PEURA, 2017).

**Figura 8- Mecanismo de ação dos inibidores da bomba de prótons na célula parietal**



Legenda: **ATPase**: adenosinatrifosfatase; **CYP**: citocromo P450; **P-gp**: glicoproteína P. *Fonte: Adaptado de Litalien (2008).*

As propriedades farmacológicas de cada IBP provocam diferentes manifestações clínicas. As diferenças de pKa da primeira protonação (pKa<sub>1</sub>) e da segunda protonação (pKa<sub>2</sub>) determinam a velocidade da conversão da prodroga para sua forma ativa. Pelo fato da primeira protonação ocorrer nos anéis de piridina e os medicamentos possuírem pouca variedade de pKa nessa porção (pKa<sub>1</sub>: 3,8 a 4,5), o pKa<sub>1</sub> não tem a mesma influência na taxa de ativação como o pKa<sub>2</sub>, que varia de acordo com a porção benzimidazol (ou imidazopiridina no tenatoprazol), com esse variando de -0,12 até 0,79 entre os medicamentos (SHIN; CHO; SACHS, 2004).

Em resumo, a segunda protonação (porção benzimidazol) determina a taxa de ativação ácida. Em pH sempre < 1, portanto, ativação é rápida. Considerando que o pKa<sub>2</sub> do lansoprazol é 0,62 e o do pantoprazol é de 0,11, a ativação do lansoprazol é mais rápida. Ressalta-se que, embora o pKa<sub>1</sub> influencie a ativação do IBP, a taxa máxima de ativação geralmente depende da segunda protonação (SACHS; SHIN; HOWDEN, 2006).

Os IBPs ligam-se a diferentes cisteínas, em uma reação com a porção tiol da cisteína, predominantemente com a cisteína 813, presente na superfície luminal da bomba de prótons, e também a outras cisteínas. O omeprazol se liga às cisteínas 813 e 892, o lansoprazol se liga à cisteína 813 e 321, o pantoprazol e o tenatoprazol se ligam à cisteína 813 e 822. As cisteínas 321 e 813 se encontram no vestíbulo luminal da bomba de prótons e estão mais acessíveis aos agentes redutores - glutatona, ditioneitol - que são capazes de quebrar a ligação covalente dos IBPs, em contraste com a cisteína 822, que está localizada em uma porção mais profunda da bomba, sendo menos acessível a esses agentes. Esses fatores provocam uma diferença na duração da inibição do ácido gástrico. Se a conversão a ácido sulfênico (ativação da prodroga) é rápida, a reação com cisteína 813 e 321 ocorre prontamente, e a droga não consegue acessar cisteína 822, mais profunda, mais resistente à ação de agentes redutores (SHIN; SACHS, 2008).

A meia-vida plasmática dos IBPs aprovados para uso comercial varia de 1 a 2 horas, tendo uma inibição da secreção esperada por cerca de 54 horas. Entretanto, devido à possibilidade da instabilidade da ligação covalente, a inibição da secreção é menor, variando de menos de 15 horas para o lansoprazol, 28 horas para o omeprazol até 46 horas para o pantoprazol (SHIN; SACHS, 2002; SACHS; SHIN; HOWDEN, 2006).

Os fatores que influenciam na taxa de recuperação da secreção de ácido gástrico são: síntese de moléculas da bomba H<sup>+</sup>- K<sup>+</sup>-ATPase (turn over proteico); ativação das bombas inativas (somente dois terços das bombas de prótons são inibidas por uma única dose de IBP); reativação das moléculas por agentes redutores endógenos (SHIN; SACHS, 2002; SACHS; SHIN; HOWDEN, 2006).

Os IBPs, com exceção do tenatoprazol, sofrem metabolização hepática, feita através do grupo do citocromo P450. A via dominante é a CYP2C19, podendo também ser feita menos significativamente pela via CYP3A4 no rabeprazol, lansoprazol e dexlansoprazol. O pantoprazol é metabolizado principalmente pela conjugação de O-demetilação e sulfato do CYP1C19 e, por isto, tem menor potencial de inibir ou induzir o citocromo entre os benzimidazóis. Como existem significativas diferenças fenotípicas entre as pessoas em sua capacidade de serem metabolizadores pela via do citocromo, a metabolização hepática da droga varia muito entre as pessoas. Após o metabolismo hepático, a excreção é predominantemente renal, mas também são excretados pela via biliar (ROBINSON; HORN, 2003; STRAND; KIM; PEURA, 2017).

Tendo em vista que a meia vida dos IBPs é de 1 a 2 horas e elas são prescritas a cada 24 horas, conclui-se que no intervalo das doses não há IBP circulante, corroborando a não correlação entre nível sérico e efeito antissecretório. O efeito antissecretório aumenta progressivamente nos primeiros dias de dose oral. Na relação cartesiana de concentração (ordenada) e tempo (meia vida em horas), cria-se uma área que é uma preditora do efeito antissecretório. IBPs com meia vida mais prolongada (exemplo: tenatoprazol com meia vida de 7 horas) tem maior área e, assim, maior efeito antissecretório (ROBINSON; HORN, 2003; GALMICHE et al, 2004; STRAND; KIM; PEURA, 2017).

Não obstante, o efeito antissecretório pode ser avaliado por diferentes meios. O mais útil clinicamente é a duração de tempo durante o qual o IBP mantém pH intragástrico acima de certo limite. Em geral, considera-se pH acima ou igual a 3 com boa correlação com cicatrização de úlcera duodenal ou acima de 4, com boa correlação com cicatrização de esofagite erosiva e úlcera gástrica (SACHS; SHIN; HOWDEN, 2006; SCARPIGNATO, 2016). Kirchheiner et al (2009) demonstram que doses de aproximadamente 20 mg de omeprazol/ lansoprazol ou próximas de 10 mg de esomeprazol ou rabeprazol em indivíduos saudáveis são capazes de manter o pH próximo a 4 em 24 horas. Além disso, mostra que doses a partir de 10 mg de rabeprazol, lansoprazol ou pantoprazol e doses de 20 mg de omeprazol mantem o pH acima de 3 em 24 horas.

Conclui-se, então, que não só os estudos de farmacocinética interessam para avaliar o desempenho clínico das IBPs, mas a sua farmacodinâmica e os métodos clínicos que avaliam o tempo em que a droga sustenta um pH acima de um determinado limite desejado.

Outro fato relevante e de importância prática para o clínico é a interação entre os IBPs e outros medicamentos. Essa interação pode ser decorrente do envolvimento com as mesmas vias metabólicas hepáticas quanto pela interferência na absorção de algumas drogas. Os medicamentos com os quais podem ocorrer interação são aqueles que apresentam um pKa entre 2,5 e 7,5, dentre os quais estão o enalapril, a losartana e furosemida. Tanto os IBPs podem modificar o comportamento farmacocinético de outras drogas como outras drogas podem interferir no metabolismo dos IBPs (ROBINSON; HORN, 2003; SALGADO et al, 2019).

Dentre os IBPs, relata-se que o lansoprazol e seu isômero dexlansoprazol são os que menos induzem interação com outras drogas. Também seguro neste aspecto

está o rabeprazol. Mas isto não significa que essas drogas não sofram ou provoquem interferência com drogas de outras classes (ROBINSON; HORN, 2003; SALGADO et al, 2019).

Omeprazol altera a absorção, o metabolismo e/ou excreção de várias drogas. Dentre elas, itraconazol, digoxina, metotrexate, fenitoína, diazepam, carbamazepina, clopidogrel entre outras. Inibem o metabolismo de alguns antidepressivos, como citalopram e escitalopram, fluoxetina, sertralina e cetoconazol. Por outro lado, o cetoconazol inibe o metabolismo do omeprazol, aumentando a sua meia vida (BLUME et al, 2006; SALGADO et al, 2019).

Esomeprazol diminui o clearance de diazepam e fenitoína. O antibiótico claritromicina aumenta a concentração plasmática de esomeprazol e de lansoprazol possivelmente pela inibição do sistema citocromo associado ao metabolismo desses IBPs (BLUME et al, 2006).

É necessário ressaltar que nem sempre o reconhecimento farmacológico dessas interações guarda relação com significado clínico. Há ainda bastante necessidade de identificar os mecanismos pelas quais essas interações ocorrem bem como ampliar o reconhecimento das drogas que estariam envolvidas e sua importância médica.

Pela sua segurança no uso e pelo seu indiscutível potencial inibidor da secreção gástrica, os medicamentos IBPs são largamente usados em todo o mundo e, com isso, tem-se discutido se o grande volume de prescrições obedece a critérios mais rigorosos na recomendação do uso de tais medicamentos.

Neste sentido, os autores deste trabalho preocuparam-se em fazer um levantamento da literatura que abordasse esse tema e analisasse as adequações ou não do uso de IBPs em pacientes hospitalizados.



### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo Geral**

Avaliar o que a literatura apresenta quanto à adequação ou inadequação do uso dos medicamentos inibidores da bomba de prótons.

#### **3.2. Objetivos específicos**

- Identificar quais são as indicações para a prescrição de inibidores de prótons.
- Identificar para qual público são mais prescritos IBPs.
- Discutir sobre os riscos da prescrição inadequada de IBPs.

## 4. MÉTODOS

### 4.1 . Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura

### 4.2. Identificação do tema e seleção da pergunta norteadora

O presente estudo busca avaliar a adequação das prescrições de IBPs. Para definição da pergunta norteadora do tema foi utilizado o acrônimo PICO (P: população, I: intervenção, C: comparação, O: *outcomes* ou desfecho).

- População: Pacientes hospitalizados.
- Indicação: Inibidores da bomba de prótons.
- Controle/ comparação: Internados em uso de IBPs sem indicação de acordo com as diretrizes atuais
- Desfecho: Adequação ou inadequação do uso

De acordo com o acrônimo, a pergunta norteadora da pesquisa foi: existe uma prescrição inadequada de IBPs em pacientes internados?

### 4.3 Estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão

Foi feita uma pesquisa nas bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciência da Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (Scielo), Science Direct e *US National Library of Medicine* (PUBMED), e durante o período de primeiro de novembro de 2021 até vinte e sete de março de 2022, com os seguintes descritores: inibidores da bomba de prótons, prescrição, adequação, inapropriado e hospital. A fim de delimitar a pesquisa foi utilizado o operador booleano AND na língua inglesa, que traduzidos para o português significam E (Quadro 1).

**Quadro 1- Estratégia de busca nas respectivas bases de dados**

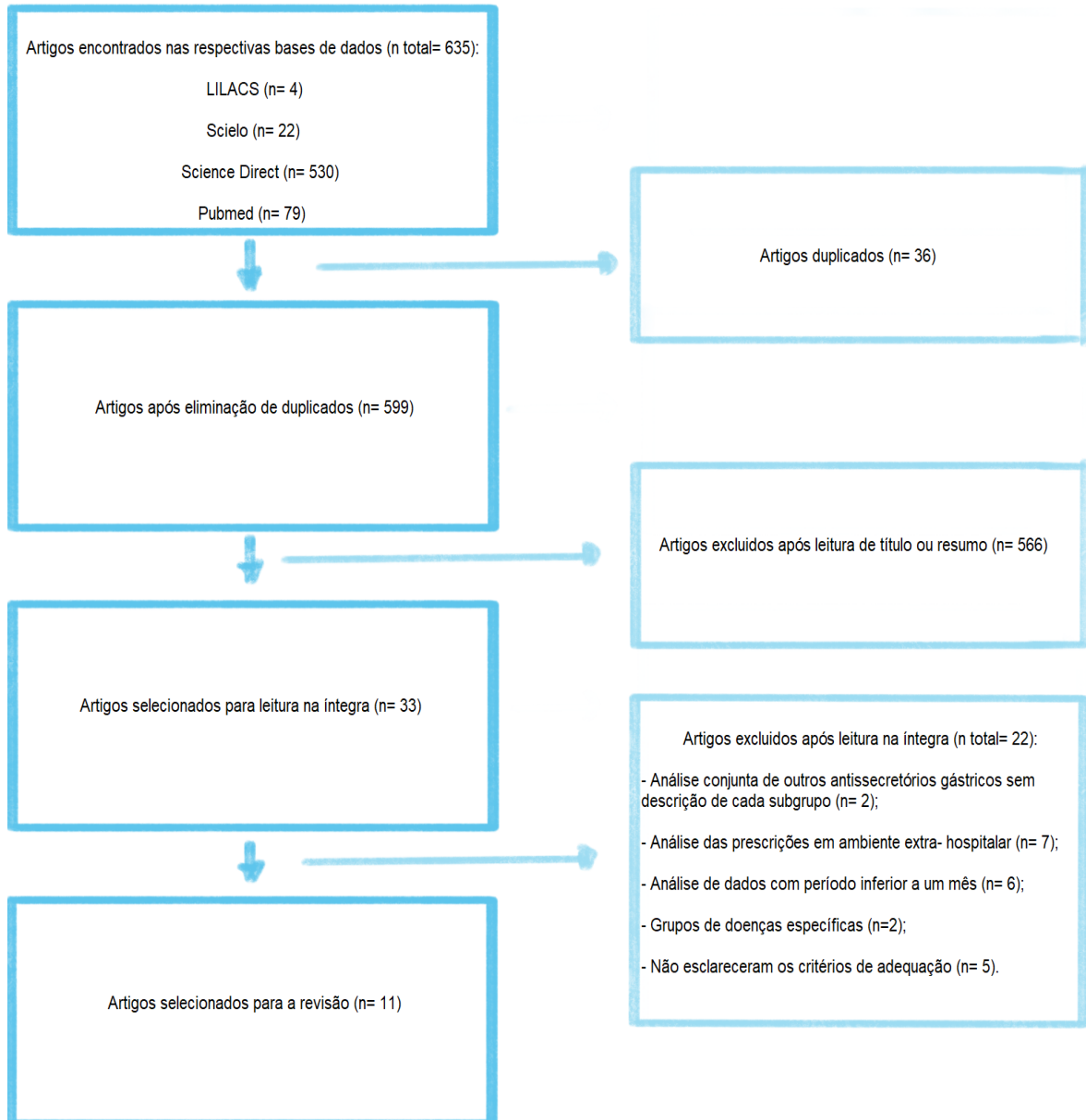
Base de dados	Combinações
LILACS	(Inibidores da bomba de prótons) E (prescrição) E (hospital) (inibidores da bomba de prótons) E (adequado) E (hospital)
Scielo	(proton pump inhibitors) AND (prescription) AND (hospital) (proton pump inhibitors) AND (adequacy) AND (hospital)
Science Direct	(proton pump inhibitors) AND (prescription) AND (inappropriate) AND (hospital) (proton pump inhibitors) AND (adequacy) AND (hospital)
Pubmed	(proton pump inhibitors) AND (prescription) AND (hospital) (proton pump inhibitors) AND (adequacy) AND (hospital)

Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

A busca foi restrita para artigos originais publicados entre os anos de 2006 a 2021, publicados nas línguas inglesa, portuguesa, espanhola ou francesa. Incluiu artigos gratuitos e pagos. Foram excluídos da busca, artigos de revisão, cartas ao editor e capítulos de livros. Após a realização da busca, foi feita a seleção inicial através da leitura de títulos, seguida de resumos e posteriormente a leitura na integra dos artigos potencialmente relevantes. Durante a leitura foram excluídos estudos que não esclareceram os critérios de adequação para a prescrição de IBPS, estudos com análise da prescrição em ambiente extra- hospitalar, análise conjunta de outros antissecretórios gástricos sem descrição de cada subgrupo, grupos de doença específica, e nos quais as análises de dados foram em um período inferior a um mês.

## 5. RESULTADOS

Figura 9- Fluxograma da revisão integrativa



Fonte: Adaptado de Page et al (2021).

Quadro 2- Resultados das pesquisas selecionadas

Autor e ano	País	Tipo de estudo	População (Feminino/Masculino em %)	Idade	IBP	Indicações durante hospitalização	Resultados
Ahrens et al, 2010	Alemanha	Retrospectivo, observacional, transversal	681 (57/43)	71 anos	Esomeprazol n= 116 Lansoprazol n= 1 Omeprazol n= 77 Pantoprazol n= 487	Prevenção de úlceras induzidas por AINES em pacientes de alto risco	N= 90
						Tratamento de úlcera gástrica ou duodenal DRGE	N= 46 N= 45
						Gastrite comprovada com/sem H. pylori	N= 37
						Erosão macroscópica ou eritema, sem biópsia por causa de anticoagulante oral	N= 5
							N total= 223 (32,8%) com indicação adequada
Bustamante et al, 2012	Peru	Descritivo transversal	416 (-/-)	57 anos	-	DRGE sintomática	N total = 189
						Dor torácica com exames cardíacos e pulmonares negativos com causa suspeita por dispepsia ou DRGE	(45,43%) com indicação correta
						Esofagite erosiva	
						Prevenção de úlceras gástricas induzidas por AINES em pacientes de alto risco	
						Profilaxia de HDA por úlcera	
						Sd de Zollinger- Ellison	
						Suspeita de HDA	
						Tratamento para erradicação de H. pylori	
						Tratamento para úlcera gástrica ou duodenal	
						Tratamento para úlceras gástricas induzidas por AINES	

Bonnardea ux, Alvarez e Laguía, 2013	Espanha	Prospectivo , observacion al, transversal	234 (70,6/ 29,4)	78,8 anos	Esomeprazol n= 2 Lansoprazol n= 3 Omeprazol n= 216 Pantoprazol n= 9 Rabenprazol n= 4	Prevenção de lesão gastroduodenais pelo uso de AINES	N= 138
						DRGE	N= 12
Daumas et al, 2017*	França	Prospectivo , observacion al, transversal	154 (-/-)	76 anos	-	Tratamento para erradicação de H. pylori (4 semanas)	N total= 162 (69,2%) com indicação adequada
						Síndrome de Zollinger- Ellison	
Eid et al, 2010	Estados Unidos	Retrospecti vo, observacion al, transversal	400 (48,7/ 51,3)	56 anos	-	Tratamento para úlcera gástrica ou duodenal recente (8 semanas)	N total= 43 (28%) com indicação adequada, dentre esses 33 apresentavam a dose adequada
						DRGE sintomática	
Eid et al, 2010	Estados Unidos	Retrospecti vo, observacion al, transversal	400 (48,7/ 51,3)	56 anos	-	DRGE sintomática	N total= 156 (39%) com indicação adequada.
						Esofagite por DRGE	
Eid et al, 2010	Estados Unidos	Retrospecti vo, observacion al, transversal	400 (48,7/ 51,3)	56 anos	-	Tratamento de úlceras gástricas e duodenais	N total= 156 (39%) com indicação adequada.
						Tratamento para erradicação de H. pylori	
Eid et al, 2010	Estados Unidos	Retrospecti vo, observacion al, transversal	400 (48,7/ 51,3)	56 anos	-	Tratamento para manutenção de úlcera duodenal	N total= 156 (39%) com indicação adequada.
						Síndrome de Zollinger- Ellison	
Eid et al, 2010	Estados Unidos	Retrospecti vo, observacion al, transversal	400 (48,7/ 51,3)	56 anos	-	Prevenção de úlceras pelo uso de AINES (incluindo aspirina > 300 mg) na presença de fatores de risco, como idade >65 anos, antecedentes de úlcera gástrica ou duodenal, tratamento concomitante com antiagregantes plaquetários ou anticoagulantes ou corticoides	N total= 156 (39%) com indicação adequada.
						Prescrição de antiagregantes sem antecedente de hemorragia digestiva	
Eid et al, 2010	Estados Unidos	Retrospecti vo, observacion al, transversal	400 (48,7/ 51,3)	56 anos	-	DRGE sintomática	N total= 156 (39%) com indicação adequada.
						Dor torácica com exames cardíacos e pulmonares negativos com causa suspeita por dispepsia ou DRGE	
Eid et al, 2010	Estados Unidos	Retrospecti vo, observacion al, transversal	400 (48,7/ 51,3)	56 anos	-	Esofagite erosiva	N total= 156 (39%) com indicação adequada.

Emura-Vélez et al, 2018	Colômbia	Transversal descritivo	317 (65,6/34,3)	56,5	Esomeprazol n= 20 Omeprazol n= 297	Prevenção de úlceras gástricas induzidas por AINES em pacientes de alto risco, pacientes intubados coagulopatas, pacientes queimados ou com trauma grave na cabeça	
						Sd de Zollinger- Ellison	
						Suspeita de HDA	
						Tratamento para erradicação de H. pylori	
						Tratamento para úlcera gástrica ou duodenal	
						Tratamento para úlceras gástricas induzidas por AINES	
						Tratamento para erradicação de H. pylori (4 semanas)	N= 15
						Síndrome de Zollinger- Ellison	
						Tratamento para úlcera gástrica ou duodenal recente (8 semanas)	
						DRGE	N= 9
						Gastrite confirmada por EDA	N=13
						Uso de AINE ou AAS em pacientes de alto risco	N= 59
						Corticosteroides em pacientes com risco para HDA	N= 74
						EDA com biópsia	
Esofagite leve a moderada							
Esôfago de Barret							
Pacientes com alto risco de úlceras gastrointestinais							
Profilaxia para úlceras de estresse							
Redução de sangramento em pacientes com história de HDA							
Síndrome de Zollinger-Elisson							

									Tratamento para erradicação de H. pylori		
									Úlcera induzida por AINES ou H. pylori		
									Varizes esofágicas		N total= 170 (53,62%) com indicação adequada.
									DRGE		N total= 190 (73,9%) com indicação adequada, entretanto dentro desses somente 14 (5,44%) possuíam a dose adequada
									Úlcera gástrica ou duodenal		
									Profilaxia de úlceras		
									Dispepsia funcional		
									Antes da realização da EDA para sangramento gastrointestinal superior e após terapia endoscópica em pacientes com úlceras de alto risco		
									DRGE e suas manifestações clínicas		
									Dispepsia induzida por AINES		
									Esofagite eosinofílica		
									Esofagite erosiva- terapia de manutenção e cura		
									Hipersecreção patológica gástrica (Sd. De Zollinger- Ellison)		
									Pacientes criticamente enfermos, sob ventilação mecânica prolongada		
									Profilaxia de úlceras pelo uso de AINES ou antiplaquetários em pacientes de alto risco, usuários de inibidores da COX-2 com		
Kelly et al, 2015	Estados Unidos	Prospectivo observacional, transversal	257 (51,1/48,9)	62,9 anos				Esomeprazol n= 44 Lansoprazol n= 115 Omeprazol n= 82 Pantoprazol n = 16			
Gamelas, Salvado e Dias, 2019	Portugal	Descritivo transversal	175	-			Omeprazol n= 56 Pantoprazol n= 87 Lansoprazol n= 3				



Ramirez et al, 2010	Espanha	Observacional transversal	271 (-/-)	-	-	<p>história prévia de sangramento gastrointestinal superior</p> <p>Tratamento de curto prazo de pacientes com dispepsia funcional</p> <p>Úlceras gástricas associadas ao uso de AINEs, <i>H. pylori</i> negativas</p> <p>Indicações aceitáveis durante admissão (sintomas agudos de DRGE, tratamento de manutenção para prevenção de DRGE, úlcera peptídica ou gástrica ativa, úlceras documentadas induzidas por AINE/aspirina ou idosos que inevitavelmente devem continuar com uso de AINE/ aspirina, dispepsia não investigada com IBP durante o período de 1 mês)</p> <p>Úlcera gástrica ou duodenal</p> <p>Úlceras documentadas induzidas por AINE/ aspirina ou idosos que inevitavelmente devem continuar com uso de AINE/ aspirina</p> <p>AINE/ aspirina</p> <p>Sepse, coagulopatia</p> <p>Pacientes com alto risco de úlceras de estresse</p>	<p>N= 18</p> <p>N= 11</p> <p>N= 42</p> <p>N= 0</p> <p>N= 7</p> <p>N= 27</p> <p>N total = 105 (38,7%) com prescrição adequada</p> <p>N= 55</p>
Ribeiro et al, 2012	Portugal	Transversal, prospectivo,	186 (58,6/41,4)	73,5 anos	-	<p>Profilaxia para doença ulcerosa peptídica em pacientes com risco elevado ou moderado: história prévia de dç ulcerosa complicada, presença de mais de 2 fatores</p>	



## 6. DISCUSSÃO

De acordo com a diretriz da agência *Food and Drug Administration* (FDA) publicada em 2015, as indicações para o uso IBPs em adultos incluem cicatrização de esofagite erosiva, manutenção da esofagite erosiva cicatrizada, tratamento da doença do refluxo gastroesofágico, redução do risco de úlcera gástrica associada a anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), erradicação de *H. pylori* para reduzir o risco de recorrência de úlcera duodenal em combinação com antibióticos, condições hipersecretoras patológicas e tratamento e manutenção de curta duração de úlceras duodenais. A FDA ressalta entretanto que há desvantagens entre algumas associações medicamentosas, por exemplo, não recomenda o uso concomitante de clopidogrel e omeprazol, pelo fato de o omeprazol reduzir a eficácia e a capacidade do efeito antiplaquetário do clopidogrel, aumentando o risco de ataque cardíaco, além de alertar que o esomeprazol pode interagir de forma semelhante ao omeprazol com o clopidogrel (FDA, 2015a).

Entretanto, a *American Heart Association* (AHA), o *American College of Gastroenterology* (ACG) e o *American College of Cardiology* (ACC) publicaram em 2010 um consenso afirmando que em pacientes de alto risco de sangramento grave se beneficiam com o uso de IBPs em terapias antiplaquetárias duplas. Já no ano de 2011, a AHA, juntamente com o *American College of Cardiology Foundation* (ACCF) e a *Society for Cardiovascular Angiography and Intervention* (SCAI) recomendaram o uso de IBPs em pacientes com história prévia de sangramento gastrointestinal em uso de antiagregante plaquetário duplo com nível I de evidência. Além disso, classificaram como nível IIa de evidência o uso de IBPs em pacientes que necessitam de antiagregação plaquetária dupla e possuem o risco aumentado de sangramento do TGI (como idade avançada, uso concomitante de varfarina, esteroides, AINEs e infecção por *H. pylori*). Com nível de evidência III, sem benefício, não recomendaram o uso rotineiro de IBP em pacientes com baixo risco de sangramento do TGI. A última diretriz da AHA e da ACC, em 2016, mantém as mesmas recomendações dos documentos publicados em 2010 e 2011 (ACCFT et al, 2010; LEVINE et al, 2011; LEVINE et al, 2016).

Como intermediário das indicações da FDA e da diretriz da AHA e ACC, a Agência Nacional de Saúde do Reino Unido - NHS- publicou em 2021 uma diretriz

indicando a gastroproteção com IBPs em pacientes com risco acima da média que estão em uso de terapia antiplaquetária dupla. Os riscos incluem história de sangramento gastrointestinal; uso concomitante de medicamentos conhecidos por aumentar o risco de sangramento, como AINEs, antidepressivos inibidores seletivos da recaptção de serotonina, venlafaxina ou duloxetina ou dois dos seguintes critérios: idade igual ou maior a 65 anos; dispepsia; doença do refluxo gastroesofágico, infecção por *H. pylori*; uso crônico de álcool. Apesar dessas indicações, faz uma nota não recomendando o uso de omeprazol e esomeprazol quando ocorrer o uso concomitante de clopidogrel (NHS, 2021).

Além disso, nessa mesma diretriz, o NHS recomenda o uso oral de IBPs em pacientes admitidos na atenção secundária com suspeita de sangramento no trato gastrointestinal superior, tratamento de úlceras pépticas, DRGE, esôfago de Barret em pacientes sintomáticos, dispepsia, dilatação esofágica, gastroproteção em pacientes de alto risco com uso de AINEs e esofagite com doses a depender do grau. Sugerem a avaliação da prescrição de IBPs em pacientes com uso de corticosteroides que façam o tratamento por mais 3 semanas ou para aqueles que precisam de ciclos frequentes – de três a quatro vezes por ano- com fatores de risco para hemorragia digestiva alta: história previa de sangramento gastrointestinal, úlcera péptica ou perfurada; idade igual ou acima de 65 anos; uso concomitante de medicamentos conhecidos por aumentar o risco de sangramento gastrointestinal/ dispepsia; comorbidade significativa, como câncer avançado; consumo excessivo de álcool ou tabaco (NHS, 2021)

No que diz respeito ao uso de IBPs em pacientes internados, a NHS recomenda a profilaxia de úlcera de estresse somente para pacientes com previsão de ventilação mecânica maior que 48 horas, coagulopatia, terapia prévia com IBPs ou antagonistas H<sub>2</sub> da histamina, insuficiência hepática ou renal, queimadura acima de 35% da superfície corporal, esteroides em altas doses e pacientes com terapia antiplaquetária dupla (HUTCHINSON, 2021).

Tendo em vista as indicações supracitadas, observa-se que não há um consenso das diretrizes para uso de IBPs no mundo. Valendo disso, os 11 artigos utilizados na revisão não possuíram os mesmos critérios de indicação, como por exemplo, a discordância entre a publicação de Ahrens et al (2010) que considerou a prescrição para tratamento de esôfago de Barret de uso incerto, enquanto que a publicação de Emure- Vélez et al (2018) considerou a prescrição adequada para esse uso. Outro

fator discordante entre as literaturas foram os estudos de Eid et al (2010) e Gamelas et al (2019) em contraposição às recomendações da ACG publicadas em 2021. O primeiro autor considerou como adequada a terapia com inibidores em pacientes com suspeita de hemorragia digestiva alta e o segundo autor incluiu a prescrição de IBPs antes da realização da endoscopia digestiva alta para investigação de sangramento gastrointestinal como adequada. A ACG afirma que não há evidências suficientes que beneficiam a terapia pré-endoscópica com IBPs, não recomendando o seu uso. Dessa forma, o número de pacientes que foram incluídos como indicação adequada para esse caso, passariam a ser considerados como inadequados segundo essa diretriz (LAINE et al, 2021).

Assim, se não há um consenso entre as diferentes diretrizes mundiais, a classificação de adequação ou inadequação das prescrições de IBPs também não é uniforme.

Mesmo levando em consideração essas divergências na adjetivação entre adequação ou não nas prescrições de IBPs de acordo com diferentes protocolos, os percentuais de adequação de acordo com diferentes autores entre os artigos avaliados variaram de 32% a 73,9%. A média aritmética simples dos percentuais de adequação entre os 11 artigos resultou em 46,4%. Entretanto, é preciso deixar claro que as amostragens eram diferentes nos estudos apresentados, o que não permite extrapolar essa média para o total de pacientes avaliados nas onze diferentes publicações.

Ademais, cabe dizer que a literatura geral que aborda o tema mostra valores percentuais de inadequação no uso de IBPs bastante amplos, mas comparáveis aos encontrados no presente trabalho (GIANNINI et al, 2020; LASSALLE et al, 2020; LIU et al, 2020). Essas inadequações tornam-se ainda mais evidentes quando se avaliam os pacientes com prescrição de omeprazol endovenoso. Nestes pacientes, muitos no âmbito de uma unidade de terapia intensiva (UTI), unidade de cuidados intermediários (UCI) ou em ambientes cirúrgicos, os percentuais muitas vezes aproximam-se de 80% de inadequação (CRAIG et al, 2010; LAI, et al, 2014; BISCHOFF et al, 2021).

Emura- Vélez (2018) no seu estudo fez associação com doenças que estão mais associadas à prescrição inadequada de IBPs, dentre elas 10% eram pacientes hipertensos e 6% diabéticos. Revelou que essas patologias podem levar os pacientes a apresentarem alto risco cardiovascular e justificando assim o uso de antiagregantes plaquetários como prevenção primária ou secundária.

Eid et al (2010) realizaram um estudo comparando as prescrições de IBPs em hospitais não acadêmicos e acadêmicos. Demonstram que a adequação de acordo com as diretrizes propostas foi de 29% nos hospitais não acadêmicos e 50% nos hospitais acadêmicos. Não obstante, afirmam que a profilaxia para úlceras em uso de AINE em pacientes de baixo risco, alívio de sintomas abdominais inespecíficos, dor torácica, prevenções de complicações associadas à medicação e formas leves de DRGE foram fatores que influenciaram na prescrição inadequada dos inibidores de bomba de prótons.

Outro ponto que chamou a atenção nos estudos foi o uso inadequado de inibidores da bomba de prótons em pacientes na admissão, revelando que o uso inadequado da medicação é prevalente também no ambiente extra hospitalar. Ramirez et al (2010) demonstraram que dos pacientes que já estavam em uso de IBPs na admissão, 74,47% dos casos estavam com indicação inadequada. Outrossim, o mesmo estudo mostra que a permanência hospitalar não contribui para uma melhor terapia com IBPs, pois esse medicamento foi retirado apenas em 20% dos pacientes já admitidos com a medicação e 80,24% dos pacientes receberam alta em terapia com inibidores da bomba de prótons.

A dose da medicação e a duração do tratamento também foram avaliadas nos estudos de Sauvaget et al (2015) e de Kelly et al (2015). Segundo Sauvaget, que seguiu as recomendações da *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé* (ANSM), em 2007, e da *Haute Autorité de Santé* (HAS) em 2009 da França, somente 9% do total respeitaram as indicações francesas de dosagem e duração do tratamento. De acordo com Kelly et al (2015), que seguiu as orientações do *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) e o *British National Formulary* (BNF) publicados nos anos de 2004 e 2013 respectivamente, 68,4% das prescrições de IBPs no estudo estavam com doses mais altas do que as diretrizes recomendadas (NICE, 2004; ANSM, 2007; HAS 2009; BNF, 2013).

Kelly et al (2015) alertam em seu estudo que pacientes cirúrgicos receberam inibidores da bomba de prótons com mais frequência que os demais setores, fato também citado em outros estudos, como o de Bustamante et al (2012). Este estudo demonstra que dentre os serviços de Clínica Médica e Cirurgia Geral analisados, este último foi responsável por 83,6% das prescrições inadequadas de IBPs.

A fim de avaliar o impacto de ações de conscientização do uso de IBPs no ambiente hospitalar, Daumas et al (2018) fizeram um estudo nos departamentos de

geriatria e medicina interna em um hospital na França. A primeira fase foi avaliada por meio de fichas de coleta de informações para cada paciente em uso de IBP durante a internação nesses dois departamentos. Já a segunda fase foi feita após a apresentação dos resultados da primeira fase para todos os médicos e estagiários dos departamentos pesquisados, lembrando as boas práticas de prescrição de IBPs segundo as recomendações do HAS (2009). Na primeira fase, num total de 154 pacientes em uso de IBPs, 54 iniciaram tratamento durante internação e os outros 100 iniciaram o tratamento externamente e mantiveram o uso. Enquanto isso, na segunda fase, no momento da coleta dos dados 93 pacientes estavam em uso de IBPs, dos quais 24 iniciaram o tratamento no ambiente hospitalar. A porcentagem de adequação de indicações, dosagens e escolha de IBPs subiu de 21,4% para 33,4% após a ação de conscientização.

Essa publicação, somada com o alerta sobre a necessidade de conscientização dos demais estudos, revela a falta de um consenso e uma divulgação quanto ao uso desse medicamento. Nowbahari et al (2020) publicaram uma pesquisa dividida em dois grupos: experimental e controle. O grupo controle foi composto por pacientes idosos que utilizaram IBPs na internação antes de sessões de conscientização, ao mesmo tempo que o experimental foi composto de pacientes idosos que receberam IBPs após sessões de conscientização. A sessão de conscientização incluiu a apresentação das diretrizes da HAS (2009), os efeitos colaterais dos IBPs, as possíveis interações medicamentosas com essa classe terapêutica, o método adequado de descontinuação do IBP e o custo do medicamento. Um dos resultados baseou-se na quantidade de prescrições não-hospitalares desse medicamento consideradas como *off-label*. Nele 35,8% das prescrições não-hospitalares foram descontinuadas no momento da admissão no grupo controle, contra 55,6% que foram descontinuadas no grupo experimental.

Atualmente, os IBPs são uma das drogas mais vendidas em todo o mundo. No Reino Unido, o número de prescrições dobrou a partir de 2007 até os dias atuais (LIU et al, 2020). Mesmo em serviços acadêmicos, o número de prescrições tem aumentado. Na China, de 2004 a 2013, num hospital-escola, o número de prescrições chegou a aumentar em aproximadamente 10 vezes (ZENG et al, 2015). Fica dedutível que esse significativo aumento de prescrições em todo o mundo comporta um grande percentual de pacientes que fazem uso indevido, aumentando a incidência absoluta de efeitos indesejáveis e elevando os custos. Quanto a este último aspecto, trabalho

recentemente realizado num hospital de alta complexidade no Brasil mostra um gasto estimado de US\$5088,00 (cinco mil e oitenta e oito dólares americanos) por semestre associado ao uso inadequado de omeprazol endovenoso, procedimento que inclui os gastos com equipamento para infusão, como seringas (BISCHOFF et al, 2021). Estes elevados gastos promovem impacto nos sistemas de saúde, em especial no Brasil, onde 80% da população depende exclusivamente do sistema público de saúde (FRANSÃO, 2021).

Considerando o levantamento feito pelo presente trabalho, pode-se considerar que aproximadamente 54% do uso foi categorizado como inadequado. É, portanto, possível estimar o impacto econômico que uma utilização menos criteriosa proporciona.

Os efeitos colaterais mais descritos pela literatura especializada fazem referência à hipersecreção gástrica de rebote, à hipergastrinemia; diminuição da absorção de cálcio e conseqüente maior risco de fraturas, principalmente em idosos; hipomagnesemia; menor absorção de ferro e vitamina B12, predispondo à anemia. Também são relatadas maior incidência de infecções entéricas, incluindo *Clostridium difficile* e maior incidência de peritonite bacteriana em pacientes com cirrose hepática, muitas dessas direta ou indiretamente associadas à disbiose secundária ao uso de IBPs (BRUNO et al, 2019). Apesar da hipergastrinemia poder provocar hiperplasia das células ECL, não demonstra que a incidência de neoplasias malignas seja um efeito indesejável do uso prolongado de IBPs. O aumento da incidência de pólipos no estômago (Figura 10) é uma situação frequente e não associada à malignização dentro do conhecimento atual (LÁZARO-PACHECO et al, 2018; THONG; IMA-NIRWANA; CHIN, 2019; BRUNO et al, 2019; BISCHOFF et al, 2021).



**Figura 10- Fundo gástrico mostrando a presença de pólipos.**



Fonte: Arquivo pessoal (2022).

Embora uma das situações mais frequentes que motivam o uso de IBPs seja o sangramento digestivo alto em diversos serviços em todo o mundo e validados por diferentes protocolos, ele deve ser motivo de debate, pois as causas de sangramento digestivo são muitas e diversificadas e, claramente, algumas causas de sangramento digestivo alto não devem ser beneficiadas com o uso dessa classe de medicamentos.

Em adultos, uma das causas mais frequentes de sangramento digestivo alto é a cirrose hepática, levando à hipertensão portal e desvios da circulação, com formação de varizes esofágicas e outras alterações. O rompimento de vasos varicosos é causa frequente de sangramento digestivo alto nessa população. Entretanto, a literatura vem de maneira consistente demonstrando as desvantagens na supressão ácida nesses pacientes, aumentando, inclusive, o risco de desenvolvimento de peritonite bacteriana espontânea (TRIKUDANATHAN et al, 2011; KWON, 2014; LÁZARO-PACHECO et al, 2018). Portanto, embora presente em diferentes diretrizes que validam o uso de IBPs em pacientes com sangramento digestivo alto, ainda resta espaço para debate quanto a sua indicação, a dose e o melhor momento de introduzir a droga.

A supressão ácida tem efeito indesejável também em reduzir a absorção de cálcio, sendo considerada um fator de risco para osteoporose e maior risco de fraturas ósseas. Tal risco aumentado é constatado em qualquer faixa etária, inclusive crianças (MALCHODI et al, 2019; THONG et al, 2019).

A hipomagnesemia nem sempre é diagnosticada entre os usuários de IBPs e está relacionada com diversas manifestações clínicas, algumas sutis, como as câimbras musculares e tremores, outras mais impactantes, como arritmias cardíacas. Tanto esse distúrbio eletrolítico como processos metabólicos desencadeados pelo uso de IBPs que inibem a formação de óxido nítrico (NO) elevam o risco de complicações cardiovasculares. A inibição de NO aumenta o risco de agregação plaquetária e aderência à parede vascular, com maior probabilidade de processos trombóticos e ateroscleróticos (SUKHOVERSHIN, 2016; ARIEL; COOKE, 2019).

Outro ponto observado neste estudo foi a ausência de pesquisas da faixa etária pediátrica. Do total dos 11 estudos encontrados, nenhum avaliou a população pediátrica, mesmo com o aumento do número do uso de IBPs nessa população. Um estudo publicado por Blank e Parkin (2017) revela que a prevalência do uso de IBPs na etária pediátrica aumentou de 2,4% do total da nascidos vivos em 2005 para 5,2% do total de nascidos vivos em 2012 na Nova Zelândia. Desse grupo, 71,6% das crianças receberam a primeira dose de IBPs aos 3 meses de idade e 8,7% receberam no primeiro mês de vida. Hales et al (2018) estudou a prevalência de IBPs na população de 6 a 19 anos no período de 1994 até 2014 e concluiu que entre a faixa etária dos 6 aos 11 anos a prevalência desse medicamento passou de 0,1% nos anos de 1999 a 2002 para 0,7% nos anos de 2011 a 2014, um aumento de 700% em 15 anos. Já para a faixa etária dos 12 aos 19 anos, a prevalência passou de 0,4% nos anos de 1999 a 2002 para 0,9% nos anos de 2011 a 2014, um aumento de 225% em 15 anos. Tendo isso em vista, é importante avaliar a adequação desse medicamento nessa população e os tipos de IBPs utilizados.

De acordo com a FDA (2015b), os IBPs só são indicados para a população pediátrica para tratamento a curto prazo de DRGE sintomática e esofagite erosiva. Dentre os IBPs disponíveis no mercado, o esomeprazol é o único aprovado para crianças menores que um ano e seu uso é exclusivo para o tratamento de esofagite erosiva nessa população. Enquanto isso, o pantoprazol é indicado somente a partir dos 6 anos de idade e só é indicado para tratamento da esofagite erosiva. Outrossim, a diretriz para o manejo de DRGE na população pediátrica formada em conjunto com

a *North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology, and Nutrition* (NASPGHAN) e a *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition* (ESPGHAN) recomenda o uso de IBPs como tratamento de primeira linha da esofagite erosiva relacionada ao refluxo em lactentes e crianças com DRGE e não recomenda o uso dessa classe para o tratamento de regurgitação visível em bebês saudáveis (ROSEN et al, 2018).

## 7. CONCLUSÃO

Essa revisão sistemática da literatura demonstra que houve um aumento na prescrição de IBPs em nível mundial nos últimos anos, associado ao elevado índice de inadequação do uso. Essa inadequação parece estar relacionada a falta de consenso entre as diretrizes e a crença de que essa classe medicamentosa promove poucos efeitos colaterais. Entretanto, essa classe de medicamento pode causar fraturas ósseas, alterar a flora bacteriana do estômago, facilitando o desenvolvimento de bactérias patogênicas e desencadear problemas cardiovasculares em pacientes com magnésio baixo. Outro problema que essa inadequação promove são os custos elevados aos sistemas de saúde, em especial no Brasil, onde 80% da população depende exclusivamente do sistema público de saúde.

Ademais, é notado a pouca quantidade de estudos na população pediátrica, assim como a dificuldade para acessar diretrizes exclusivas para essa população. Pesquisas avaliando a adequação e inadequação nessa faixa etária são importantes, visto que o uso de IBPs também aumentou para essa população e somente cinco inibidores da bomba de prótons estão aprovados para o uso segundo a agência reguladora dos Estados Unidos e variam de acordo com a idade do paciente. Sendo assim, surgem os questionamentos: estão sendo prescritos os IBPs corretos para essa população? O tempo de tratamento e a indicação estão sendo respeitadas? O número absoluto de efeitos colaterais dessa classe aumentou nos últimos anos em pacientes pediátricos?

Dos onze artigos analisados, 6 foram publicados na Europa. É interessante estudar estudos que demonstrem o uso no Brasil tanto em nível ambulatorial, como hospitalar, pois dessa forma novas políticas públicas podem ser aplicadas a fim de melhorar a adequação e a conscientização quanto ao uso, em especial nos serviços de cirurgia, local que foi apontado com o maior índice de inadequação.

Os resultados dessa pesquisa tiveram limitações. Uma delas foi devido à falta de consenso quanto as indicações corretas para o uso. Outro foi o baixo número de estudos que avaliaram a dosagem e o tempo correto para cada tratamento considerado como indicado.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACCFT- AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION TASK FORCE ON EXPERT CONSENSUS DOCUMENTS et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 56, n. 24, p. 2051-2066, 2010.

AHRENS, D. et al. Appropriateness of treatment recommendations for PPI in hospital discharge letters. **European journal of clinical pharmacology**, v. 66, n. 12, p. 1265-1271, 2010.

AIHARA, T. et al. Impaired gastric secretion and lack of trophic responses to hypergastrinemia in M3 muscarinic receptor knockout mice. **Gastroenterology**, v. 125, n. 6, p. 1774-1784, 2003.

AMPOFO, E. et al. Regulatory mechanisms of somatostatin expression. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 11, p. 4170, 2020.

ANSM- AGENCE NATIONALE DE SECURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉE. **Recommandations de bonne pratique: les antisécrétoires gastriques chez l'adulte**. Saint-Deniz: 2007. Disponível em: <https://www.snfge.org/download/file/fid/341>. Acesso em: 09 maio 2022.

ARIEL, H.; COOKE, J. P. Cardiovascular risk of proton pump inhibitors. **Methodist DeBakey cardiovascular journal**, v. 15, n. 3, p. 214, 2019.

ASANO, S. et al. The roles of carbohydrate chains of the  $\beta$ -subunit on the functional expression of gastric H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase. **Journal of Biological Chemistry**, v. 275, n. 12, p. 8324-8330, 2000.

ATHMANN, C. et al. Regulation of parietal cell calcium signaling in gastric glands. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 279, n. 5, p. G1048-G1058, 2000.

BARDHAN, K. D.; NAYYAR, A. K; ROYSTON, C. History in our lifetime: the changing nature of refractory duodenal ulcer in the era of histamine H<sub>2</sub> receptor antagonists. *Digestive and liver disease*, v. 35, n. 8, p. 529-536, 2003

BATTERHAM, R. L. et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3–36. **New England Journal of Medicine**, v. 349, n. 10, p. 941-948, 2003.

BISCHOFF, L. M. et al. Inappropriate usage of intravenous proton pump inhibitors and associated factors in a high complexity hospital in Brazil. **Arquivos de gastroenterologia**, v. 58, p. 32-38, 2021.

BLACK, J. W. et al. Definition and antagonism of histamine H<sub>2</sub>-receptors. **Nature**, v. 236, n. 5347, p. 385-390, 1972.

BLANK, M. L.; PARKIN, L. National study of off-label proton pump inhibitor use among New Zealand infants in the first year of life (2005–2012). **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 65, n. 2, p. 179-184, 2017.

BLUME, H. et al. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. **Drug safety**, v. 29, n. 9, p. 769-784, 2006.

BNF- BRITISH NATIONAL FORMULARY. **Proton pump inhibitors: NI Formulary**. Disponível em: <<https://niformulary.hscni.net/formulary/1-0-gastro-intestinal-system/1-3-antisecretory-drugs-and-mucosal-protectants/1-3-5-proton-pump-inhibitors/>>. Acesso em: 9 maio. 2022.

BONNARDEAUX, P. L. D.; ÁLVAREZ, M. N.; LAGÚA, S. M. Inhibidores de la bomba de protones: estudio de prescripción en una Unidad de Recuperación Funcional. **Revista Española de Geriatria y Gerontología**, v. 48, n. 6, p. 269-271, 2013.

BRUNO, G. et al. Proton pump inhibitors and dysbiosis: Current knowledge and aspects to be clarified. **World journal of gastroenterology**, v. 25, n. 22, p. 2706, 2019.

BUSTAMANTE ROBLES, K. Y. et al. Frecuencia de la prescripción de los inhibidores de bomba de protones basada en guías de práctica clínica en pacientes hospitalizados en dos hospitales docentes de Lima-Perú. **Revista de Gastroenterología del Perú**, v. 32, n. 1, p. 44-49, 2012.

CAMILO, S. M. P. et al. Uso crônico de inibidores de bomba de prótons e a quantidade de células g, de ecl no estômago. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 33, 2020.

CHEN, D. et al. Rat stomach ECL cells up-date of biology and physiology. **General Pharmacology: The Vascular System**, v. 32, n. 4, p. 413-422, 1999.

CHEUNGPASITPORN, W. et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Renal failure**, v. 37, n. 7, p. 1237-1241, 2015.

CHEW, C. S. **Gastric Acid Secretion**. In: Johnson, L. R. Johnson Encyclopedia of Gastroenterology. Oxford: Elsevier, 2004.

CRAIG, D. G. N. et al. Inappropriate utilization of intravenous proton pump inhibitors in hospital practice—a prospective study of the extent of the problem and predictive factors. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 103, n. 5, p. 327-335, 2010.

DAUMAS, A. et al. Impact d'une évaluation des pratiques professionnelles sur la pertinence des prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons à l'hôpital. **La Revue de Médecine Interne**, v. 39, n. 8, p. 618-626, 2018.

DOMAGALA, F. et al. Pharmacokinetics of tenatoprazole, a newly synthesized proton pump inhibitor, in healthy male Caucasian volunteers. **Arzneimittelforschung**, v. 56, n. 01, p. 33-39, 2006.

DRAKE, R; VOGL, A. W; MITCHELL, A. W. M. **Gray: Anatomia Clínica para Estudantes**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

EDKINS, J. S. The chemical mechanism of gastric secretion 1. **The Journal of Physiology**, v. 34, n. 1-2, p. 133-144, 1906.

EID, S. M. et al. Patterns and predictors of proton pump inhibitor overuse among academic and non-academic hospitalists. **Internal medicine**, v. 49, n. 23, p. 2561-2568, 2010.

EMURA-VÉLEZ, M. H. et al. Prescrição-indicação de los inhibidores de la bomba de protones. **Acta Medica Colombiana**, v. 43, n. 4, p. 183-191, 2018.

FDA- Food and Drug Administration. **Proton Pump Inhibitors: Use in Adults**. Disponível em: <<https://www.cms.gov/Medicare-Medicaid-Coordination/Fraud-Prevention/Medicaid-Integrity-Education/Pharmacy-Education-Materials/Downloads/ppi-adult-factsheet11-14.pdf>>. Acesso em: 6 maio 2022.

FDA- Food and Drug Administration. **Proton Pump Inhibitors: Use in Pediatric Patients**. Disponível em: <https://www.cms.gov/Medicare-Medicaid-Coordination/Fraud-Prevention/Medicaid-Integrity-Education/Pharmacy-Education-Materials/Downloads/ppi-pediatric-factsheet11-14.pdf>. Acesso em: 6 maio 2022.

FEHER, J. J. **Quantitative Human Physiology: An Introduction**. 2 ed. Oxford: Elsevier, 2017.

FRANCIS, B. H. et al. Distribution of somatostatin-14 and somatostatin-28 gastrointestinal-pancreatic cells of rats and humans. **Gastroenterology**, v. 99, n. 5, p. 1283-1291, 1990.

FRANSÃO, G. Maior sistema público de saúde do mundo, SUS completa 31 anos. **Ministério da Saúde**. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2021-1/setembro/maior-sistema-publico-de-saude-do-mundo-sus-completa-31-anos>>. Acesso em: 09 maio 2022.



FRY, C. Secretions of the salivary glands and stomach. **Surgery (Oxford)**, v. 27, n. 12, p. 503-506, 2009.

GALMICHE, J. P. et al. Tenatoprazole, a novel proton pump inhibitor with a prolonged plasma half-life: effects on intragastric pH and comparison with esomeprazole in healthy volunteers. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 19, n. 6, p. 655-662, 2004.

GAMELAS, V.; SALVADO, V.; DIAS, L. Prescription pattern of proton pump inhibitors at hospital admission and discharge. **GE-Portuguese Journal of Gastroenterology**, v. 26, n. 2, p. 114-120, 2019.

GIANNINI, E. G. et al. Appropriateness of proton pump inhibitors treatment in clinical practice: prospective evaluation in outpatients and perspective assessment of drug optimisation. **Digestive and Liver Disease**, v. 52, n. 8, p. 862-868, 2020.

GILMARTIN, M. R.; FERRARA, N. C. Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide in Learning and Memory. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, p. 238, 2021.

HALES, C. M. et al. Trends in prescription medication use among children and adolescents—United States, 1999-2014. **Jama**, v. 319, n. 19, p. 2009-2020, 2018.

HAS- HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. Médicaments inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte : réévaluation. França: 2009. Disponível em: <[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire\\_ipp\\_2009-04-27\\_14-15-18\\_458.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire_ipp_2009-04-27_14-15-18_458.pdf)>. Acesso em: 09 maio 2022.

HUTCHINSON, S. Joint Trust Guideline for the Use of Stress Ulcer Prophylaxis in Adult Critically Ill Patients. NHS, 2021. Disponível em: <<https://www.nnuh.nhs.uk/publication/download/stress-ulcer-prophylaxis-in-adult-critically-ill-patients-jcg0027-v3-3>> . Acesso em: 09 maio 2022.

JOHNSON, L. R. Mosby Physiology Series: **Gastrointestinal Physiology**. 9 ed. Filadélfia: Elsevier, 2018.

JUNQUEIRA, L. C; CARNEIRO, J. Histologia básica: texto e atlas. 13 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

KARPIESIUK, A.; PALUS, K. Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide (PACAP) in Physiological and Pathological Processes within the Gastrointestinal Tract: A Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 16, p. 8682, 2021.

KELLY, O. B. et al. The inappropriate prescription of oral proton pump inhibitors in the hospital setting: a prospective cross-sectional study. **Digestive diseases and sciences**, v. 60, n. 8, p. 2280-2286, 2015.

KIRCHHEINER, J et al. Relative potency of proton-pump inhibitors—comparison of effects on intragastric pH. **European journal of clinical pharmacology**, v. 65, n. 1, p. 19-31, 2009.

KONTUREK, S. J. et al. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. **Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society**, v. 55, n. 1 Pt 2, p. 137-154, 2004.

KONTUREK, S. J. et al. From nerves and hormones to bacteria in the stomach; Nobel prize for achievements in gastrology during last century. **Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society**, v. 56, n. 4, p. 507-530, 2005.

KONTUREK, S. J. Gastric Secretion- From Pavlov's nervism to Popielski's. **Journal of physiology and pharmacology**, v. 54, n. S3, p. 43-68, 2003.

KULKARNI, S. et al. Advances in enteric neurobiology: The "brain" in the gut in health and disease. **Journal of Neuroscience**, v. 38, n. 44, p. 9346-9354, 2018.

KUPARI, J. et al. Lack of cholinergic innervation in gastric mucosa does not affect gastrin secretion or basal acid output in neurturin receptor GFR $\alpha$ 2 deficient mice. **The Journal of Physiology**, v. 591, n. 8, p. 2175-2188, 2013.

KWON, J. H. et al. Mortality associated with proton pump inhibitors in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. **Journal of gastroenterology and hepatology**, v. 29, n. 4, p. 775-781, 2014.

LAI, P. S. M. et al. Unexplained abdominal pain as a driver for inappropriate therapeutics: an audit on the use of intravenous proton pump inhibitors. **PeerJ**, v. 2, p. e451, 2014.

LAI, Y. C. et al. Effects of serotonin on acid secretion in isolated rat stomach: the role of 5-HT<sub>3</sub> receptors. **Chin J Physiol**, v. 52, n. 5 Suppl, p. 395-405, 2009.

LAINE, L. et al. ACG clinical guideline: upper gastrointestinal and ulcer bleeding. **Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG**, v. 116, n. 5, p. 899-917, 2021.

LAPIERRE, L. A. et al. Characterization of immunisolated human gastric parietal cells tubulovesicles: identification of regulators of apical recycling. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 292, n. 5, p. G1249-G1262, 2007.

LASSALLE, M. et al. Use of proton pump inhibitors in adults in France: a nationwide drug utilization study. **European journal of clinical pharmacology**, v. 76, n. 3, p. 449-457, 2020.

LÁZARO-PACHECO, I. B. et al. Proton pump inhibitors increase the overall risk of developing bacterial infections in patients with cirrhosis. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 55, p. 28-32, 2018.

LENT, R. **Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociência**. 2 ed. São Paulo: Atheneu, 2010.

LEVINE, G. N. et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 58, n. 24, p. e44-e122, 2011.

LEVINE, G. N. et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention, 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery, 2012 ACC/ AHA/ ACP/ AATS/ PCNA/ SCAI/ STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart ... **Circulation**, v. 134, n. 10, p. e123-e155, 2016.

LITALIEN, C.; THÉORËT, Y.; FAURE, C. Pharmacokinetics of proton pump inhibitors in children. **Clinical pharmacokinetics**, v. 44, n. 5, p. 441-466, 2005.

LIU, Y. et al. Proton pump inhibitor utilisation and potentially inappropriate prescribing analysis: insights from a single-centred retrospective study. **BMJ open**, v. 10, n. 11, p. e040473, 2020.

MALCHODI, L. et al. Early acid suppression therapy exposure and fracture in young children. **Pediatrics**, v. 144, n. 1, 2019.

MANCINI, M. C.; HALPERN, A. Aspectos fisiológicos do balanço energético. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, p. 230-248, 2002.

MOORE, K. L.; DALLEY, A. F.; AGUR, A. M. R. **Anatomia Orientada para a Clínica**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

NHS- NATIONAL HEALTH SERVICE. Clinical guideline: The prescription of oral proton pump inhibitors (PPIs). United Kingdom: 2021. Disponível em: <[https://www.gloshospitals.nhs.uk/media/documents/Oral PPI Guideline e2H203Y.pdf](https://www.gloshospitals.nhs.uk/media/documents/Oral_PPI_Guideline_e2H203Y.pdf)>. Acesso em: 09 maio 2022.

NICE- NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE. **Dyspepsia: Managing Dyspepsia in Adults in Primary Care**. United Kingdom: 2004. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg17>. Acesso em: 09 maio 2022.

NOWBAHARI, E. et al. Reassessment of inappropriate prescriptions of proton pump inhibitors in elderly in-patients: it's time to take action. In: **Annales Pharmaceutiques Françaises**. Elsevier Masson, 2020. p. 150-157.

OH, D. S. et al. PACAP regulation of secretion and proliferation of pure populations of gastric ECL cells. **Journal of molecular neuroscience**, v. 26, n. 1, p. 85-98, 2005.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **International Journal of Surgery**, v. 88, p. 105906, 2021.

PATON, C. M. et al. Free fatty acid-induced peptide YY expression is dependent on TG synthesis rate and Xbp1 splicing. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 9, p. 3368, 2020.

PAVLOV, I. P. **The Work of The Digestive Glands**. Charles Griffin & Co. Ltd., London, 1902.

POPIELSKI, L.  $\beta$ -imidazolyläthylamin und die Organextrakte. **Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere**, v. 178, n. 1, p. 237-259, 1920.

POWER, M. L.; SCHULKIN, J. Anticipatory physiological regulation in feeding biology: cephalic phase responses. **Appetite**, v. 50, n. 2-3, p. 194-206, 2008.

PROUT, W. III. On the nature of the acid and saline matters usually existing in the stomachs of animals. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London**, n. 114, p. 45-49, 1824.

RAMIREZ, E. et al. Overuse of PPIs in patients at admission, during hospitalisation, and at discharge in a tertiary Spanish hospital. **Current clinical pharmacology**, v. 5, n. 4, p. 288-297, 2010.

RIBEIRO, S. et al. Uso inapropriado de inibidores da bomba de prótons num serviço de medicina interna. **GE Jornal Português de Gastreenterologia**, v. 21, n. 1, p. 9-14, 2014.

RITTER, J. M et al. **Rang e Dale Farmacologia**. 9. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020.

ROBINSON, M.; HORN, J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors. **Drugs**, v. 63, n. 24, p. 2739-2754, 2003.

ROSEN, R. et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 66, n. 3, p. 516, 2018.

SACHS, G. et al. A nonelectrogenic H<sup>+</sup> pump in plasma membranes of hog stomach. **Journal of Biological Chemistry**, v. 251, n. 23, p. 7690-7698, 1976.

SACHS, G.; SHIN, J. M.; HOWDEN, C. W. The clinical pharmacology of proton pump inhibitors. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 23, p. 2-8, 2006.

SAKATA, Y. et al. A study on the status of proton pump inhibitor prescriptions using diagnosis procedure combination data in Japan. **Digestion**, v. 101, n. 3, p. 308-315, 2020.

SALGADO, A. L. et al. Uso indiscriminado de inibidores da bomba de prótons em receituários de medicamentos de uso contínuo. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 6, p. 5883-5897, 2019.

SAMSON, W. K. et al. Neuronostatin encoded by the somatostatin gene regulates neuronal, cardiovascular, and metabolic functions. **Journal of Biological Chemistry**, v. 283, n. 46, p. 31949-31959, 2008.

SAUVAGET, L. et al. Rapport sur l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons: les recommandations françaises sont-elles respectées?. **La Revue de Médecine Interne**, v. 36, n. 10, p. 651-657, 2015.

SCARPIGNATO, C. et al. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases—A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. **BMC medicine**, v. 14, n. 1, p. 1-35, 2016.

SCHUBERT, M. L. Chapter 5: Gastric physiology. In: REINUS, J. F.; SIMON, D (org.). **Gastrointestinal Anatomy and Physiology: The Essentials**. Oxford: Wiley Blackwell, 2014, p. 58-71.

SCHUBERT, M. L. Functional anatomy and physiology of gastric secretion. **Current opinion in gastroenterology**, v. 31, n. 6, p. 479-485, 2015.

SCHUBERT, M. L.; PEURA, D. A. Control of gastric acid secretion in health and disease. **Gastroenterology**, v. 134, n. 7, p. 1842-1860, 2008.

SHIN, J. M.; CHO, Y. M.; SACHS, G. Chemistry of covalent inhibition of the gastric (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>)-ATPase by proton pump inhibitors. **Journal of the American Chemical Society**, v. 126, n. 25, p. 7800-7811, 2004.

SHIN, J. M.; SACHS, G. Pharmacology of proton pump inhibitors. **Current gastroenterology reports**, v. 10, n. 6, p. 528-534, 2008.

SHIN, J. M.; SACHS, G. Restoration of acid secretion following treatment with proton pump inhibitors. **Gastroenterology**, v. 123, n. 5, p. 1588-1597, 2002.

SHULKES, A.; BALDWIN, G. S.; GIRAUD, A. S. Regulation of gastric acid secretion. In: **Physiology of the gastrointestinal tract**. Academic Press, 2006. p. 1223-1258.

STRAND, D. S.; KIM, D.; PEURA, D. A. 25 years of proton pump inhibitors: a comprehensive review. **Gut and liver**, v. 11, n. 1, p. 27, 2017.

SUKHOVERSHIN, R. A.; COOKE, J. P. How may proton pump inhibitors impair cardiovascular health? **American Journal of Cardiovascular Drugs**, v. 16, n. 3, p. 153-161, 2016.

THONG, B. K. S.; IMA-NIRWANA, S.; CHIN, K. Y. Proton pump inhibitors and fracture risk: a review of current evidence and mechanisms involved. **International journal of environmental research and public health**, v. 16, n. 9, p. 1571, 2019.

TRIKUDANATHAN, G. et al. Association between proton pump inhibitors and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients—a systematic review and meta-analysis. **International journal of clinical practice**, v. 65, n. 6, p. 674-678, 2011.

VALLE, J. D. Gastrointestinal hormones in the regulation of gut function in health and disease. In: REINUS, J. F.; SIMON, D. (Ed.). **Gastrointestinal anatomy and physiology: the essentials**. John Wiley & Sons, 2014.

VAUDRY, D. et al. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and its receptors: 20 years after the discovery. **Pharmacological reviews**, v. 61, n. 3, p. 283-357, 2009.

WELCOME, M. O. Gastrointestinal hormones. In:\_\_\_\_\_ (org.). **Gastrointestinal Physiology**. Springer: Basel, Switzerland, 2018.

ZENG, W. et al. Prescribing efficiency of proton pump inhibitors in China: influence and future directions. **BMC health services research**, v. 15, n. 1, p. 1-9, 2015.



ZHANG, J. V. et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. **Science**, v. 310, n. 5750, p. 996-999, 2005.