

ANA ELISA ARAI
SANDRA MARIA CONTIN GALLERANI

USO CRÔNICO DE FÁRMACOS INIBIDORES DA
BOMBA DE PRÓTONS:
EFICÁCIA CLÍNICA E EFEITOS ADVERSOS

ANA ELISA ARAI
SANDRA MARIA CONTIN GALLERANI

USO CRÔNICO DE FÁRMACOS INIBIDORES DA
BOMBA DE PRÓTONS:
EFICÁCIA CLÍNICA E EFEITOS ADVERSOS

Monografia apresentada ao curso de
Especialização em Farmacologia.
Orientadoras: Prof.Dra.:Lenita B. Bruniera
Co-orientadora: Prof. Esp.:Fabiane Y. Yamacita

Londrina
2011

ANA ELISA ARAI
SANDRA MARIA CONTIN GALLERANI

USO CRÔNICO DE FÁRMACOS INIBIDORES DA BOMBA DE
PRÓTONS:
EFICÁCIA CLÍNICA E EFEITOS ADVERSOS

Monografia apresentada ao Curso de
Especialização em Farmacologia.
Banca examinadora do Centro Universitário
Filadélfia – Unifil para obtenção do título de
Especialista.

Aprovado em: ____/____/____

Profa. Dra. Lenita Brunetto Bruniera
Centro Universitário Filadélfia

Profa. Ms. Rosália Hernandes Fernandes Vivan
Centro Universitário Filadélfia

AGRADECIMENTOS

Aos professores que nos orientaram com dedicação e apreço.

A nossas famílias, pela compreensão dos nossos momentos de ausência para nos dedicar a esta especialização e a esta monografia.

ARAI, Ana Elisa, GALLERANI, Sandra Maria Contin. **Uso Crônico de Fármacos Inibidores da Bomba de Prótons: Eficácia Clínica e Efeitos Adversos.** 2011. ___ folhas. Monografia (Especialização em Farmacologia) – Centro Universitário Filadélfia – Londrina.

RESUMO

Os inibidores da bomba de prótons são uma das classes de medicamentos mais prescritas no mundo, pois combinam um alto nível de eficácia com baixa toxicidade. Sua excelente eficácia no tratamento de doenças relacionadas à acidez gástrica e a diversidade de formulações genéricas disponíveis para venda, levam a um aumento do consumo e prescrições desta classe. Os IBP são bem tolerados e, nos casos em que surgem efeitos adversos, estes são moderados e passageiros. Porém, alguns estudos levantam dúvidas sobre a segurança do uso contínuo destes medicamentos. Esta revisão bibliográfica analisa vários estudos em que a supressão ácida a longo prazo pode promover hipergastrinemia, câncer gástrico, infecções bacterianas, pneumonias, deficiência de vitaminas e osteoporose. Assim, os poucos estudos publicados ainda não permitem estabelecer essa relação definitiva, sendo recomendada a utilização criteriosa e monitoramento dos pacientes que utilizam os IBP continuamente.

Palavras-Chaves: Inibidor da bomba de prótons. Efeito colateral. Uso crônico.

ARAI, Ana Elisa, GALLERANI, Sandra Maria Contin. **Long Term Use of Proton Pump Inhibitors: Clinical Efficacy and Side Effects.** 2011. ___ f. Monograph (Specialization in Pharmacology) – Centro Universitário Filadélfia – Londrina.

ABSTRACT

The proton pump inhibitors are one of the most prescribed drug classes in the world, because they combine a high level of effectiveness with low toxicity. Its excellent efficacy in the treatment of diseases related with gastric acidity and the diversity of generic formulations available for sale, leads to a higher consumption and prescriptions of this drug class. The PPI are well tolerated and, in cases that are side effects, these are moderated and short lived. However, some studies raise doubts about the safety of the long term use of these drugs. This bibliographic research analyses several studies where the long term of acid suppression may promote hypergastrinaemia, gastric cancer, bacterial infections, pneumonia, vitamin deficiency and osteoporosis. Still, there are few published studies, and these can not allow to establish this definitive relationship, being recommended the judicious use and the monitoring of those patients that use PPI continuously.

Key-words: Proton pump inhibitors. Side effect. Long term use.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACH	Acetilcolina
AINES	Antinflamatórios Não Esteroidais
BIREME	Centro Latino Americano e do Caribe de Informações em Ciências da Saúde
CYP	Citocromo P ₄₅₀
DRGE	Doença por Refluxo Gastroesofágico
ECL	Células Semelhantes às Enterocromafins
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
H. pylori	<i>Helicobacter pylori</i>
IBP	Inibidores de Bomba de Prótons
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
PGE₂	Prostaglandina E ₂
PGI₂	Prostaglandina I ₂
SCA	Síndrome Coronariana Aguda
SCIELO	<i>Scientific Eletronic Library Online</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SST	Somatostatina
UD	Úlcera Duodenal
UG	Úlcera Gástrica
UP	Úlcera Péptica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	01
2	OBJETIVOS.....	04
2.1	OBJETIVO GERAL.....	04
2.2	OBJETIVO ESPECÍFICO.....	04
3	PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS.....	05
4	REVISÃO DE LITERATURA.....	06
4.1	MECANISMO DE PRODUÇÃO DA SECREÇÃO ÁCIDA PELAS CÉLULAS PARIETAIS.....	08
4.2	REGULAÇÃO DA SECREÇÃO GÁSTRICA.....	12
4.3	OUTROS MECANISMOS DE REGULAÇÃO DA SECREÇÃO ÁCIDA.....	15
4.4	FISIOPATOLOGIA DAS DOENÇAS GÁSTRICAS.....	16
4.4.1	Gastrite	17
4.4.2	Gastrite aguda	18
4.4.3	Gastrite crônica	19
4.4.4	Gastrite por infecção de Helicobacter pylori	20
4.4.5	Gastrite crônica auto-imune	22
4.4.6	Gastrite reativa	22
4.4.7	Gastrite linfática	22
4.4.8	Gastrite eosinofílica	23
4.4.9	Gastrite granulomatosa isolada	23
4.4.10	Outras gastrites crônicas	23
4.4.10.1	Gastropatia hipertrófica	23
4.4.10.2	Hiperplasia da mucosa gástrica	24
4.4.10.3	Doença de Menétrier	24
4.4.11	Outras inflamações do estômago	25
4.4.12	Úlcera péptica	27
4.4.13	Úlcera duodenal	27
5	CLASSES DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA SUPRESSÃO DA SECREÇÃO DE ÁCIDO GÁSTRICO.....	29

5.1	ANTAGONISTA DO RECEPTOR H ₂ DA HISTAMINA.....	30
5.2	ANÁLOGOS DA PROSTAGLANDINA.....	31
5.3	ANTIÁCIDOS.....	32
5.4	FÁRMACOS QUE PROTEGEM A MUCOSA.....	33
5.4.1	Sucralfato	33
5.4.2	Misoprostol	34
5.4.3	Quelato de bismuto	34
5.5	OUTROS MEDICAMENTOS.....	34
5.6	INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS.....	35
6	EFEITOS ADVERSOS DO USO DE IBP A LONGO PRAZO.....	40
6.1	REDUÇÃO DA ABSORÇÃO DE CÁLCIO.....	40
6.2	ALTERAÇÕES DA HISTOLOGIA GÁSTRICA.....	41
6.3	AUMENTO DE INFECÇÕES.....	43
6.4	MÁ ABSORÇÃO DE NUTRIENTES.....	44
6.5	INTERAÇÃO COM CLOPIDOGREL.....	44
6.6	REDUÇÃO DA FUNÇÃO LEUCOCITÁRIA.....	45
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	47
	BIBLIOGRAFIA.....	50

INTRODUÇÃO

Os inibidores da bomba de prótons (IBP) são uma das classes de medicamentos mais prescritas no mundo, pois estes combinam um alto nível de eficácia juntamente com uma baixa toxicidade (FORGACS; LOGANAYAGAM, 2008). Eles são utilizados nas principais condições patológicas onde é necessário reduzir a secreção de ácido gástrico. Atuam através de uma inibição irreversível da H⁺/K⁺-ATPase, que constitui a etapa terminal na via da secreção ácida. Tendo como exemplo o omeprazol, um dos primeiros fármacos desta classe, lançado em 1989, este inibe acentuadamente a secreção de ácido gástrico, tanto basal como a estimulada (RANG et al., 2007).

Os medicamentos desta classe incluem o omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol e esomeprazol. Como eles suprimem a secreção ácida com mais eficácia que os antagonistas dos receptores H₂, são amplamente utilizados para o tratamento de úlcera péptica, esofagite de refluxo, hipergastrinemia, lesões gastrointestinais causadas por antiinflamatórios não esteroidais, dispepsias, como componente na terapia para infecção por *Helicobacter pylori*, Síndrome de Zollinger-Ellison, entre outros (WANNMACHER, 2004).

Desde a introdução do omeprazol, as prescrições de IBP dobraram e sem razões aparentes para este crescimento. Outras classes também efetivas e mais baratas, como os antagonistas dos receptores H₂, também estão disponíveis no mercado, porém o consumo dos IBP tem superado todos outros agentes inibidores de ácido gástrico (FORGACS; LOGANAYAGAM, 2008). A descoberta do *Helicobacter pylori* e a introdução dos IBP nos anos 80 causaram um avanço na compreensão e controle das desordens gastrointestinais, tornando a cirurgia de úlcera péptica obsoleta. Na Austrália, os gastroenterologistas prescrevem esta classe de medicamento em uma quantidade que a torna entre as dez drogas mais prescritas, sendo também uma das classes de custo mais elevado (SOHAILY; DUGGAN, 2008).

Os IBP são, em geral, bem tolerados pelo organismo, sendo poucas as reações adversas. Entre as reações mais relatadas estão: cefaléia, diarreia, náusea, exantema, tonteira, sonolência, impotência, ginecomastia e dores musculares (PAZ et al., 2008). Estes medicamentos têm a característica de serem administrados em dose única diária e afetarem a secreção ácida durante dois a três dias, tendo poucos

efeitos colaterais. Por esta razão são prescritos de forma contínua como terapia a longo prazo (RANG et al., 2003).

Entretanto, o ácido gástrico é um tipo de mecanismo de defesa contra os microorganismos ingeridos e os fisiológicos, e a supressão de forma crônica do ácido gástrico poderia, de alguma forma, causar outros exemplos de efeitos adversos por não ser uma ação fisiológica. Estudos de (RODRÍGUEZ et al., 2007) avaliaram que os IBP são altamente efetivos para o tratamento das desordens gástricas, porém a supressão ácida pode alterar a flora bacteriana do trato gastrointestinal e levar a complicações como má absorção, infecções entéricas e infecções fora do trato gastrointestinal.

No mesmo seguimento, Roughead (2009, citado por TALLEY, 2009) analisou pacientes em uso de IBP e concluiu que baixos níveis de ácido gástrico promovem o crescimento da flora entérica na porção proximal do intestino, e que estas bactérias podem ser aspiradas durante episódios de refluxo fisiológicos, causando pneumonia.

As medicações mais utilizadas em pacientes com queixas dispépticas pertencem a esta classe, e em um trabalho de Menegassi (2010) foi relacionado o uso crônico destas medicações com o aparecimento de alterações proliferativas macroscópicas e microscópicas da mucosa do fundo e corpo gástrico. A conclusão foi de que dos 22 pacientes estudados, 27,3% destes apresentaram alterações proliferativas da mucosa oxíntica, como pólipos e formação cística glandular, porém não foram encontradas displasias.

Segundo THOMSON (2010), os IBP estão associados com o desenvolvimento de hiperplasia de células parietais e de pólipos das glândulas gástricas. Estes pólipos podem ocorrer na presença ou ausência de infecção pelo *H. pylori*, porém a erradicação desta bactéria e a interrupção do uso de IBP causam a regressão da formação dos pólipos. Esta classe de medicamentos também pode mascarar os sintomas do câncer gástrico, aumentar o risco de pneumonia adquirida da comunidade e pode levar a uma deficiência de vitamina B12 em pessoas idosas ou pacientes com a síndrome de Zollinger-Ellison, os quais utilizam altas doses e por longo período de tratamento.

O ácido presente no estômago facilita a absorção de cálcio e, quando suprimida a produção deste ácido, há uma inibição da absorção do cálcio, podendo estar relacionado com fraturas de quadril. Também há relatos de efeitos colaterais

relacionados à diminuição da atividade antiplaquetária do clopidogrel, alteração da absorção de digitálicos, aumento de infecção por *Clostridium difficile*, e outros (Medcenter, Revista do CRF).

A maioria dos estudos levanta questões sobre a segurança do uso contínuo de IBP no manejo das doenças pépticas relacionadas à acidez gástrica, sendo a maior preocupação com os efeitos a longo prazo. Entretanto, os trabalhos publicados não permitem estabelecer a incidência de complicações graves com o tratamento crônico. Porém, os indícios são suficientes para recomendar um uso criterioso, de menor dose e período possível, e monitoramento especial destes pacientes (HOEFLER; LEITE, 2009).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Relacionar o aparecimento de efeitos adversos, com a utilização a longo prazo dos inibidores da bomba de prótons.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Estudar o mecanismo de ação e a eficácia clínica dos medicamentos da classe dos inibidores da bomba de prótons;
- b) Analisar os efeitos adversos desta classe de medicamentos;
- c) Relacionar a utilização crônica com o aparecimento de efeitos adversos não esperados;
- d) Descrever a fisiopatologia da secreção ácida do estômago e das doenças gastrointestinais, como gastrites e úlceras.

3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

Esta pesquisa, de caráter bibliográfico, foi desenvolvida através de uma revisão de literatura sobre o tema em informações bibliográficas de livros de farmacologia, patologia e em bases de dados virtuais como:

- a) *Scielo (Scientific Eletronic Library Online)*, onde se encontra uma coleção selecionada de periódicos científicos, resultados de projetos de pesquisa da FAPESP;
- b) BIREME, o Centro Latino Americano e do Caribe de Informações em Ciências da Saúde;
- c) LILACS, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Foram utilizados os termos: efeitos adversos, uso crônico e inibidores da bomba de prótons, como descritores de saúde. Os artigos foram selecionados na língua portuguesa e inglesa, sendo o período de estudo, limitado de 1990 até os dias atuais.

4 REVISÃO DE LITERATURA

Durante as duas últimas décadas muitas mudanças ocorreram no tratamento das doenças gástricas. Primeiramente surgiram os antagonistas dos receptores H₂, os quais ofereciam aos pacientes os únicos agentes que reduziam efetivamente a secreção ácida gástrica, sendo também seguros e bem tolerados. Nos anos 80 surgiram os inibidores da bomba de prótons que mostraram-se superiores na cura e no controle da supressão ácida (ROBINSON, 2004).

Os IBP conseguem manter o pH intragástrico >4,0 por 15 a 21 horas seguidas, característica que demonstra a possibilidade de serem administrados em dose única diária e afetarem a secreção ácida durante dois a três dias, tendo poucos efeitos colaterais, ao contrário dos antagonistas dos receptores H₂ cujo pH consegue ser mantido por apenas 8h (ROBINSON, 2004) e, adicionalmente, foi verificado que essa classe de medicamentos pode desenvolver taquifilaxia, ou seja, redução da efetividade após o uso ou ocasionar a redução em até 50% de sua eficácia devido à pouca absorção por via oral (PAZ et al., 2008).

Por tais características, os IBP apresentam eficácia definida no tratamento de manifestações e complicações de doença péptica, doença do refluxo gastroesofágico, tratamento sintomático e cicatrização de úlceras pépticas induzidas por anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), prevenção de lesões gastrintestinais induzidas por uso crônico de AINES e coadjuvante da redução de recorrência de úlceras pépticas induzidas por *Helicobacter pylori*, segundo HOEFLER E LEITE (2009).

Esta classe de fármacos se encontra na lista dos medicamentos mais prescritos na Austrália pelos gastroenterologistas (SOHAILY; DUGGAN, 2008), sendo também um dos mais indiscriminadamente utilizados. Segundo um estudo de FORGACS e LOGANAYAGAM (2008), em um hospital na Nova Zelândia, cerca de 40% dos pacientes estavam tomando IBP inapropriadamente, dois terços destes ainda os estavam utilizando após o término da prescrição e a maioria ainda estavam utilizando após 6 meses.

De acordo com uma informação de um mercado farmacêutico americano, mais de 12,4 bilhões de dólares foram gastos em IBP nos EUA em 2003, sendo uma

das drogas mais consumidas neste país nos últimos anos e que ainda são prescritas em grandes proporções (GINGOLD et al., 2006).

Os IBP são utilizados empiricamente, por prescrição ou automedicação para tratamento das doenças digestivas ou na prevenção do surgimento de tais sintomas, o que pode acarretar um custo desnecessário. A eficácia medicamentosa determinou considerável diminuição de abordagem cirúrgica, hoje reservada a complicações de úlcera ou a pacientes refratários a tratamento clínico (WANNMACHER, 2004).

Segundo alguns estudos, esta classe de medicamento apresenta mínimos efeitos adversos, razão pela qual são muito prescritos. Porém, alguns tipos de tratamentos, como no caso do refluxo gastroesofágico, necessitam de uma utilização a longo prazo de IBP (THOMSON et al., 2010), prática que parece não ser isenta de riscos. A diminuição da acidez gástrica resultante da utilização destes medicamentos pode levar a uma proliferação bacteriana aumentando a incidência de pneumonia tanto em pacientes internados como em pacientes ambulatoriais, de acordo com os estudos de HERZIG et al. (2009). Também verificaram um possível aumento na incidência de fraturas com o uso prolongado, aumento de casos de peritonite bacteriana espontânea em cirróticos com ascite e aumento no risco cardiovascular em pacientes utilizando dupla terapia antiplaquetária (aspirina e clopidogrel), pelo bloqueio do metabolismo do clopidogrel em sua forma ativa.

Alguns efeitos adversos raros, porém importantes, pelo trabalho de SOAILY; DUGGAN (2008), incluem nefrite intersticial aguda, hiponatremia, hipocalcemia, hipomagnesemia, pancreatite e Síndrome de Stevens-Johnson. A utilização crônica também leva à hipergastrinemia causando hiperplasia de células enterocromafins e pólipos da glândula gástrica e a acloridria e hipocloridria aumenta o risco de infecções entéricas, principalmente em idosos.

Pela característica que os IBP possuem de poderem suprimir o ácido gástrico até mais que 99%, esta hipocloridria pode afetar a digestão de proteínas, a absorção de vitamina B12 e de cálcio e levar ao crescimento bacteriano, podendo aumentar o risco de infecções por *Clostridium difficile*, segundo CHEUNG et al (2010). O aumento do pH reduz a solubilidade do cálcio e diminui sua absorção, razão pela qual aumenta os riscos de fraturas de quadril, pulso e espinha.

O Instituto Nacional de Excelência Clínica da Inglaterra publicou em 2000 um guia de utilização de IBP (NICE, 2000) para tratamento de dispepsias. O guia

relata que esta doença afeta mais de 40% dos adultos todos os anos e uma pessoa, de cada dez, irá visitar um gastroenterologista. Também descreve cada caso em que deve ser utilizado um IBP e, se totalmente implementado, este guia irá beneficiar o paciente na questão de utilizar somente o medicamento necessário para o tratamento e no monitoramento daqueles que necessitam utilizar por um longo período de tempo.

Desta forma, mesmo considerando que os IBP são drogas bastante utilizadas na atualidade com excelentes resultados no tratamento das doenças gástricas, estudos demonstram um consenso de que eles podem ser prescritos de maneira segura, principalmente quando forem utilizados por longo período de tempo, pois nenhuma droga é completamente segura (MENEGASSI et al., 2010). Felizmente, os efeitos adversos graves são raros, porém estratégias preventivas e identificação daqueles pacientes com elevados riscos de efeitos colaterais graves devem ser analisados e estabelecidos (TALLEY, 2009).

4.1 MECANISMO DE PRODUÇÃO DA SECREÇÃO ÁCIDA PELAS CÉLULAS PARIETAIS

O estômago secreta cerca de 2,5 litros de suco gástrico ao dia (RANG, 2007).

A secreção de ácido gástrico é um processo contínuo e complexo, em que múltiplos fatores centrais e periféricos contribuem para uma meta comum: a secreção de H^+ pelas células parietais. Os fatores neuronais (acetilcolina ACh), parácrinos (histamina) e endócrinos (gastrina) regulam a secreção de ácido. Seus receptores específicos localizam-se na membrana basolateral das células parietais no corpo e no fundo gástrico (GOODMAN, 2010).

Os vasos sanguíneos e as glândulas exócrinas, endócrinas e parácrinas, que compreendem o trato gastrintestinal, estão sobre controle neuronal e hormonal.

No controle neuronal, há dois plexos intramurais principais no trato: o plexo mioentérico (plexo de Auerbach) entre as camadas musculares longitudinais mais externas e a circular média, e o plexo submucosa (plexo de Meissner) no lado luminal da camada muscular circular. Estes plexos são interconectados e suas células ganglionares recebem fibras parassimpáticas pré-ganglionares do vago, que

são principalmente colinérgicas e excitatórias, embora algumas sejam inibitórias. As fibras simpáticas que chegam são, em sua maior parte, pós-ganglionares, e estas, além de inervar vasos sanguíneos, músculo liso e algumas glândulas diretamente, podem terminar nestes plexos, onde inibem a secreção de acetilcolina.

Os neurônios no interior dos plexos constituem o sistema nervoso entérico e secretam não somente acetilcolina e noradrenalina, mas também 5-hidroxitriptamina, purinas, óxido nítrico e vários peptídeos farmacologicamente ativos. O plexo entérico também contém neurônios sensitivos, os quais respondem a estímulos mecânicos e químicos.

No controle hormonal os hormônios do trato gastrointestinal incluem secreções endócrinas e parácrinas. As secreções endócrinas são principalmente de natureza péptica e sintetizadas por células endócrinas na mucosa. Exemplos importantes incluem a gastrina e colecistocinina. As secreções parácrinas incluem muitos peptídeos reguladores liberados de células especiais encontradas em toda a parede do trato. Estes hormônios atuam sobre células próximas e, no estômago, o mais importante destes é a histamina. Alguns destes fatores parácrinos também funcionam como neurotransmissores (RANG, 2007).

As secreções mais importantes do estômago são o ácido clorídrico, o pepsinogênio, o fator intrínseco e o muco. O fator intrínseco que fixa a Vit B₁₂ e permite sua absorção no íleo, é a única secreção gástrica essencial á vida. O pepsinogênio converte-se em pepsina na luz gástrica e participada da digestão de proteínas. O ácido clorídrico é importante para a ativação do pepsinogênio e para evitar a infecção do estômago por micro-organismos, enquanto a única função do muco é proteger a mucosa gástrica do efeito lesivo do ácido clorídrico. Além das células secretoras de muco, presentes na superfície luminal do estômago, a mucosa gástrica tem dois importantes tipos de glândulas: as glândulas oxínticas ou gástricas e as glândulas pilóricas. Enquanto as glândulas oxínticas secretam ácido clorídrico, pepsinogênio, fator intrínseco e muco, as glândulas pilóricas secretam principalmente muco e gastrina, que é um hormônio regulador da secreção gástrica (PENILDON, 2010).

As glândulas oxínticas são compostas por três tipos celulares distintos: (1) células produtoras de muco, (2) células pépticas ou principais, que secretam grandes quantidades de pepsinogênio, e (3) células parietais ou oxínticas, que secretam ácido clorídrico e fator intrínseco. A fisiologia celular da secreção de ácido

clorídrico, ainda não é perfeitamente compreendida, porém o conhecimento mais aceito nesse tópico pode ser resumido da seguinte maneira: a ativação das células parietais determina o transporte ativo de íons de Cl^- do citoplasma dessas células para a luz dos canalículos, ao mesmo tempo em que ocorre o transporte ativo de íons de Na^+ para dentro das células. Esses movimentos criam um potencial de -40 a -70 milivolts nos canalículos, este gradiente elétrico causa a difusão passiva de grandes quantidades de K^+ e de quantidades menores de Na^+ para fora da célula. O K^+ excretado retorna à célula quase imediatamente por transporte ativo através da H^+/K^+ ATPase e o Na^+ excretado retorna ao citoplasma também por transporte ativo através de uma bomba de sódio específica. Dessa forma a maior parte dos íons de K^+ e de Na^+ secretado retorna às células parietais, e íons de H^+ os substituem nos canalículos, fornecendo uma solução de ácido clorídrico que é então secretada para a luz da glândula. Durante todo esse processo a água migra para os canalículos por osmose, devido à passagem de íons nesse sentido (PENILDON, 2010).

Nas células parietais o AMP cíclico e as vias dependentes de Ca^{2+} ativam a H^+/K^+ ATPase (a bomba de prótons), que efetua a troca de íons hidrogênio e potássio através da membrana celular parietal. Essa bomba gera o maior gradiente iônico conhecido nos vertebrados, com um pH intracelular de cerca de 7,3 e um pH intracanalicular de cerca de 0,8.

As estruturas mais importantes para a estimulação da secreção de ácido gástrico no sistema nervoso central incluem o núcleo motor dorsal do nervo vago, o hipotálamo e o núcleo trato solitário. As fibras eferentes que se originam nos núcleos motores dorsais descem até o estômago pelo nervo vago e fazem sinapse com células ganglionares do sistema nervoso entérico. A liberação de ACh das fibras vagais pós-ganglionares estimula diretamente a secreção de ácido gástrico através dos receptores M_3 muscarínicos na membrana basolateral das células parietais. O sistema nervoso central modula predominantemente a atividade do sistema entérico através da ACh, estimulando a secreção de ácido gástrico em resposta à visão, olfato, paladar ou antecipação do alimento, denominada a fase “cefálica” da secreção ácida.

A acetilcolina é o neurotransmissor liberado pelos neurônios associados a um estímulo na secreção gástrica. Os sinais nervosos que estimulam a secreção gástrica podem originar-se tanto no cérebro, em especial no sistema límbico, quanto no próprio estômago (reflexos curtos, restritos ao sistema nervoso entérico, ou

reflexos longos, transmitidos do estômago para o tronco cerebral e de lá de volta para o estômago via nervo vago). Esses reflexos podem ser estimulados pela distensão do estômago, por estímulos de contato da mucosa gástrica ou por estímulos químicos diversos, como aminoácidos, peptídios ou o próprio ácido clorídrico já secretado.

Além de favorecer diretamente a secreção de ácido pelas células parietais, a acetilcolina liberada pela estimulação nervosa também favorece a secreção de gastrina pelas células G das glândulas pilóricas. A gastrina atinge as células parietais através da circulação sistêmica e as estimula a aumentar em até oito vezes a secreção de ácido clorídrico, que, por sua vez, não só estimula a secreção de mais ácido como também estimula a secreção de pepsinogênio pelas células pépticas. A gastrina ainda exerce um discreto efeito direto sobre as células pépticas, mas o efeito secundário é muito mais importante (PENILDON, 2010).

A acetilcolina também afeta indiretamente as células parietais ao aumentar a liberação de histamina das células semelhantes às enterocromafins (ECL) no fundo gástrico e de gastrina pelas células G do antro gástrico.

As células enterocromafins (ECL) que constituem a fonte de secreção gástrica de histamina são encontradas habitualmente em estreita proximidade com as células parietais. A histamina atua como mediador parácrino, difundindo-se de seu local de liberação para as células parietais vizinhas, onde ativa os receptores H_2 . O papel decisivo da histamina na secreção de ácido gástrico é notadamente demonstrado pela eficácia dos antagonistas dos receptores H_2 na redução dessa secreção.

A gastrina que é produzida pelas células G do antro é o indutor mais potente da secreção de ácido. A liberação de gastrina é estimulada por múltiplas vias, incluindo ativação do sistema nervoso central, distensão local e componentes químicos do conteúdo gástrico. A gastrina estimula a secreção ácida indiretamente ao induzir a liberação de histamina pelas células ECL; um efeito direto sobre as células parietais também desempenham um papel menos importante. Já a somatostatina (SST), que é produzida pelas células D do antro, inibe a secreção de ácido gástrico. A acidificação do pH luminal gástrico para maior de 3 estimula a liberação de somatostatina que por sua vez, suprime a liberação de gastrina em uma alça de retroalimentação negativa. As células produtoras de SST estão diminuídas em pacientes com infecção pela bactéria *H. pylori*, e a consequente redução do

efeito inibitório da SST podem contribuir para a produção excessiva de gastrina (GOODMAN, 2010).

A histamina é o último mediador importante que estimula a secreção ácida das células parietais. Uma pequena quantidade de histamina é formada continuamente na mucosa gástrica em resposta à presença de ácido clorídrico ou por outras razões ainda pouco esclarecidas. Embora essa quantidade per se tenha pouco ou nenhum efeito sobre a secreção ácida, quando as células parietais se encontram estimuladas simultaneamente pela acetilcolina e pela gastrina, a secreção ácida é aumentada substancialmente por esta mesma quantidade de histamina. A observação de que nem a gastrina são capazes de causar secreção ácida na vigência de um bloqueio efetivo dos receptores histaminérgicos do tipo 2 (receptores H_2), levou à definição da histamina como um cofator indispensável à produção plena de ácido clorídrico (PENILDON, 2010).

As células secretoras de muco são abundantes entre as células superficiais da mucosa gástrica. Os íons bicarbonato também são secretados e ficam presos e ficam presos no muco, criando uma barreira protetora como um gel que mantém a superfície da mucosa num pH entre 6-7 em face de um ambiente muito mais ácido (pH 1-2) na luz . Álcool e bile podem romper esta camada. Prostaglandinas citoprotetoras produzidas localmente estimulam a secreção de muco e bicarbonato (RANG, 2007)

4.2 REGULAÇÃO DA SECREÇÃO GÁSTRICA

A concentração elevada de H^+ no lúmen gástrico requer mecanismos vigorosos de defesa para proteger o esôfago e o estômago. A principal defesa do esôfago é proporcionada pelo esfíncter esofágico inferior, que impede o refluxo do conteúdo gástrico ácido para dentro do esôfago. O estômago protege a si próprio da lesão ácida por diversos mecanismos que exigem um fluxo sanguíneo adequado pela mucosa, talvez devido a elevada atividade metabólica e necessidade de oxigênio da mucosa gástrica. A secreção de uma camada de muco constitui importante defesa na proteção das células epiteliais gástricas. O muco gástrico é solúvel quando secretado, porém forma rapidamente um gel insolúvel que reveste a

superfície mucosa do estômago, retarda a difusão de íons e impede a lesão da mucosa por macromoléculas, como a pepsina. A produção de muco é estimulada pelas prostaglandinas E_2 e I_2 , que também inibem diretamente a secreção de ácido gástrico pelas células parietais. Por conseguinte, o álcool, o ácido acetilsalicílico e outros fármacos que inibem a formação de prostaglandinas diminuem a secreção de muco e predispõe ao desenvolvimento de doença ácido-péptica. Outro componente importante da defesa normal da mucosa consiste na secreção de íons bicarbonato pelas células epiteliais gástricas superficiais. O bicarbonato neutraliza o ácido na região das células mucosas, elevando, assim o pH e impedindo a lesão mediada pelo ácido (GOODMAN, 2010).

A secreção ácida é inibida pelas prostaglandinas E_2 e I_2 que são produzidas pela própria mucosa gástrica e ainda estimulam a secreção de muco e bicarbonato. O potencial ulcerogênico de drogas que bloqueiam a síntese de prostaglandinas, como o ácido acetilsalicílico e os AINES, sugerem um importante papel para estes mediadores da produção das mucosas gástricas e duodenal (PENILDON, 2010).

A regulação da secreção de ácido pelas células parietais é especialmente importante na patogênese da úlcera péptica e constitui um alvo em particular para a ação de fármacos. As secreções das células parietais é uma solução isotônica de HCl (150mmol/L) com pH abaixo de 1, sendo a concentração de íons hidrogênio mais que um milhão de vezes mais alta que a do plasma. O Cl^- é transportado ativamente para canalículos nas células que se comunicam com a luz das glândulas gástricas e, deste modo, com o próprio estômago. Esta secreção de Cl^- é acompanhada por K^+ , que é então trocado por H^+ de dentro da célula por uma H^+/K^+ ATPase. A anidrase carbônica catalisa a combinação de dióxido de carbono e água para gerar ácido carbônico, que se dissocia nos íons H^+ e bicarbonato. Este último é trocado através da membrana basal da célula parietal por Cl^- (RANG, 2007).

A secreção de ácido pelo estômago pode ser modulada pelo eixo cefálico vagal, por distensão gástrica e por receptores químicos locais da mucosa. O odor, o paladar e a visão ou o simples ato de falar do alimento podem resultar em estimulação colinérgica pós ganglionar cefálico-vagal das células parietais alvos, com aumento da liberação antral de gastrina. Após a ingestão do alimento, a distensão gástrica desencadeia a estimulação vagal e reflexos neuronais intragástricos curtos, que aumentam a secreção de ácido. As proteínas nas refeições também estimulam a secreção de ácido. Evidências de estudos em

animais sugerem que, após a conversão dos aminoácidos das proteínas em aminas, ocorre liberação de gastrina (CRAIG, 2008).

Também, segundo CRAIG (2008), a secreção de ácido gástrico é inibida na presença do próprio ácido. Ocorre retroalimentação negativa quando o pH aproxima-se de 2,5, de modo que a secreção adicional de gastrina é inibida até haver elevação do pH. Os carboidratos e lipídeos ingeridos também inibem a secreção de ácido ao chegar ao intestino; foram sugeridos vários mediadores hormonais para esse efeito. A secreção de pepsinogênio parece acompanhar a secreção de H^+ , enquanto os padrões de secreção de muco e de bicarbonato ainda não foram bem caracterizados. A integridade do revestimento da mucosa do estômago e parte proximal do intestino delgado é determinada, em grande parte, pela citoproteção da mucosa proporcionada pelo muco e pela secreção de bicarbonato pela mucosa gástrica e do intestino delgado. O muco retarda a difusão do H^+ da luz gástrica de volta à superfície da mucosa gástrica. Além disso, o bicarbonato secretado na camada entre o muco e o epitélio permite a manutenção de um pH relativamente alto na região próxima à superfície da mucosa, tanto o suprimento sanguíneo local quanto a capacidade das células locais de tamponar o íon irão determinar a ocorrência de ulceração péptica (CRAIG, 2008).

Segundo RANG (2007), pode-se verificar que

[...] o controle do trato gastrointestinal se faz através de mecanismos neuronais e humorais onde, o ácido é secretado das células parietais gástricas por uma bomba de prótons (K^+/H^+ -ATPase); os três secretagogos endógenos para ácido são histamina, acetilcolina e gastrina, e as prostaglandinas E_2 e I_2 inibem a secreção de ácido, estimulando a secreção de muco e de bicarbonato e também dilatam os vasos sanguíneos da mucosa (RANG, 2007).

Ainda, de acordo com o mesmo autor, verifica-se que a gênese de úlceras pépticas envolve infecção da mucosa gástrica por *Helicobacter pylori*, desequilíbrio entre os agentes que provocam dano da mucosa (ácido, pepsina) e os agentes protetores da mucosa (muco, bicarbonato, prostaglandinas E_2 e I_2 e óxido nítrico).

De modo geral, pode-se dizer que os objetivos do tratamento das dispepsias são: (1) controle dos sintomas epigástricos, (2) impedir a progressão do quadro e o surgimento de complicações e (3) prevenir recidivas. Um vasto arsenal farmacológico está disponível para permitir que esses objetivos sejam alcançados (PENILDON, 2010)

4.3 OUTROS MECANISMOS DE REGULAÇÃO DA SECREÇÃO ÁCIDA

Não está inteiramente claro o mecanismo de ação exato dos três secretagogos (gastrina, acetilcolina e histamina), sobre a célula parietal.

Há duas teorias principais: a hipótese “da célula única” ou da “permissão”, e a hipótese das “duas células” ou da “transmissão”. De acordo com o primeiro conceito, a própria célula parietal tem receptores H_2 para histamina e receptores muscarínicos M_2 para acetilcolina, bem como receptores para a própria gastrina. A secreção de ácido vem depois da estimulação sinérgica dos receptores H_2 (que aumentam o AMPc) e dos receptores M_2 e de gastrina (que aumentam o Ca^{2+} citosólico). De acordo com a hipótese alternativa das duas células, que têm mais poder de explicação, gastrina e acetilcolina atuam sobre as células parietais, mas também sobre um segundo tipo de célula que, então, libera histamina, a qual estimula ainda mais as células parietais, como demonstrado na figura 1.

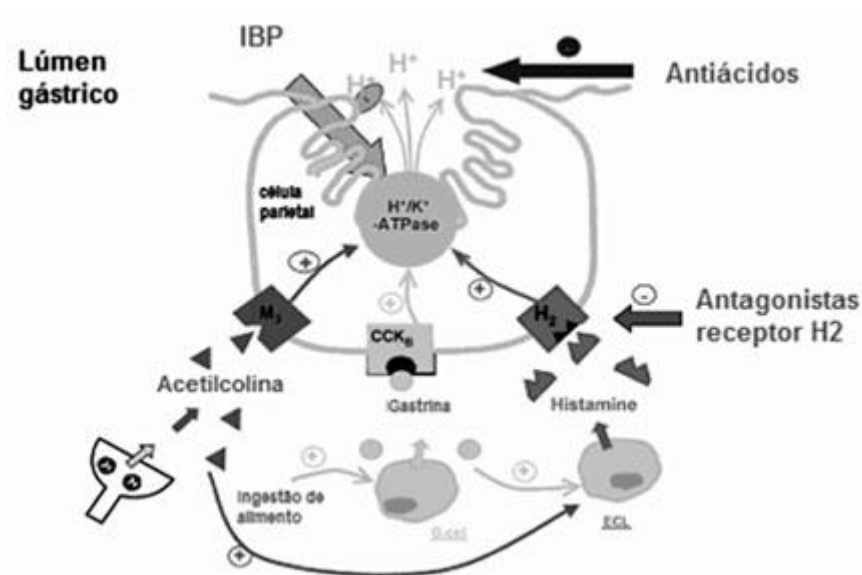


Figura 1 - A atividade fisiológica da bomba H^+,K^+ ATPase está sujeita à modulação (estimulação e inibição) por sinais moleculares neuronais e endócrinos, como acetilcolina, gastrina, histamina e somatostatina (PAZ et al., 2008).

Este problema tem sido minuciosamente investigado em várias espécies e discutido com profundidade por SHANKLEY et al.(1992). Foi observada uma certa especificidade inter e até intra-espécies na dependência de histamina da resposta da gastrina. Sua conclusão global é que ambos os modelos podem operar lado a

lado; que a histamina liberada por estimulação muscarínica ou pela gastrina pode integrar as respostas locais secretoras e circulatórias a estes hormônios; e que as interações entre histamina, acetilcolina e gastrina regulam a secreção de H^+ pela célula parietal (RANG, 2007).

4.4 FISIOPATOLOGIA DAS DOENÇAS GÁSTRICAS

As alterações gástricas frequentemente causam doença clínica, variando desde uma gastrite crônica leve até nada mais do que um carcinoma gástrico brando (ROBBINS, 2008).

As doenças ácido-pépticas são aqueles distúrbios nos quais o ácido gástrico e a pepsina constituem fatores patogênicos necessários, porém habitualmente não suficientes. Apesar de serem inerentemente cáusticos, o ácido e a pepsina no estômago normalmente não provocam lesão nem sintomas, devido à existência de mecanismos de defesa intrínsecos. As barreiras ao refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago constituem a principal defesa esofágica. Se essas barreiras protetoras falharem e houver refluxo, podem ocorrer dispepsias e/ou esofagite erosiva. A terapia nessa situação é orientada para diminuir a acidez gástrica, fortalecer o esfíncter esofágico inferior ou estimular a motilidade esofágica. No estômago, a mucosa gástrica é protegida pelo muco e pelo bicarbonato, estimulados pela geração local de prostaglandinas. Se houver ruptura dessas defesas, pode-se verificar a formação de úlcera gástrica ou duodenal. O tratamento e a prevenção desses distúrbios relacionados com a presença de ácido consistem em diminuir o nível de acidez gástrica ou em aumentar a proteção da mucosa. Também o reconhecimento de que um agente infeccioso, o *Helicobacter pylori*, que desempenha um papel-chave na patogenia das doenças ácido-pépticas estimulou novas abordagens para a prevenção e a terapia (GOODMAN, 2010).

4.4.1 Gastrite

Gastrite é definida simplesmente como a infiltração da mucosa gástrica. De longe, a maioria dos casos é representada pela gastrite crônica, contudo, ocasionalmente, formas distintas de gastrite aguda são encontradas (ROBBINS, 2008).

O termo gastrite significa literalmente reação inflamatória na parede do estômago. Quando primária a inflamação fica limitada à mucosa. Quando associada a doenças inflamatórias sistêmicas, infecciosas ou não, o processo pode se estender às outras camadas do órgão, como sífilis, tuberculose, micoses profundas, doença de Crohn, etc. Quando usado sem outras especificações, o termo gastrite se refere a processo inflamatório primário da mucosa gástrica. Na linguagem comum, contudo o termo costuma ser usado de modo amplo para indicar estados clínicos, acompanhados de queimação, dor epigástrica, desconforto abdominal, etc, sintomas esses nem sempre associados a infiltrado inflamatório na mucosa gástrica. Como tais manifestações nem sempre implicam a existência de gastrite e, portanto, não tem relação com a existência de infiltrado inflamatório na mucosa gástrica, esses quadros são muitas vezes rotulados de dispepsia funcional (BOGLIOLO, 2006).

O termo gastrite é usado de forma leviana a qualquer queixa transitória referente à região abdominal superior, na ausência de evidências que o validem, e negligenciado porque a maior parte das pessoas com gastrite crônica é assintomática (ROBBINS, 2008).

Dentro dessas considerações, dispepsia funcional constitui entidade clínica e gastrite, condição histopatológica sem quadro clínico específico e em certos indivíduos assintomática. Dos pontos de vista clínico, endoscópico e morfológico, as gastrites podem ser agudas ou crônicas (BOGLIOLO, 2006).

4.4.2 Gastrite aguda

Refere-se a processo inflamatório agudo da mucosa gástrica, associado a causas exógenas, geralmente de curta duração. Em geral, predominam hemorragia gástrica e/ou erosões superficiais da mucosa (úlceras agudas) e edema; infarto inflamatório é discreto. Quando muito semelhante, predominantemente de causa endógena, que pode se estender ao duodeno, é denominada lesões agudas da mucosa gastroduodenal (BOGLIOLO, 2006).

Frequentemente a gastrite aguda se associa a:

-Uso constante de drogas anti-inflamatórias não- esteroidais (AINES), particularmente a Aspirina;

-Consumo excessivo de álcool;

-Excesso de fumo de tabaco;

-Tratamento para o câncer com drogas quimioterápicas;

-Uremia;

-Infecções sistêmicas (p. ex., salmonelose);

-Choque e isquemia;

-Tentativa de suicídios com ácidos e álcalis;

-Trauma mecânico (p.ex., intubação nasogástrica);

-Refluxo do material bilioso após gastrectomia distal.

Acredita-se que uma ou mais das seguintes influências estão agindo em variadas situações (ROBBINS, 2008).

Os mecanismos patogênicos mais importantes e conhecidos são: aumento da secreção ácida, redução da produção de íons CO_3 e lesão direta da barreira da mucosa gástrica, permitindo retrodifusão de íons H^+ .

Medicamentos do tipo Aspirina provocam gastrite por inibirem a biossíntese de prostaglandinas; algumas destas, como as da classe E, são consideradas protetoras da mucosa gástrica porque estimulam a renovação do epitélio e a produção de muco. Frente a uma agressão, a manutenção (e, às vezes, o aumento) do fluxo sanguíneo local é importante mecanismo protetor da mucosa gástrica. Isquemia da mucosa por qualquer causa, portanto ainda que transitória, pode favorecer a retrodifusão de íons H^+ o que tem sido considerada fator etiológico de lesões agudas. O álcool, considerado um dos agentes causais mais comuns da

gastrite aguda, provoca dissolução do muco, do componente lipoproteico da membrana celular e dos complexos unitivos das células epiteliais, afetando diariamente a capacidade protetora da mucosa. Quando a agressão é mais intensa, pode ocorrer liberação exagerada de histamina pelos mastócitos da lâmina própria, principalmente da mucosa oxíntica, provocando vasodilatação, aumento da permeabilidade capilar, edema e congestão. A agressão adicional pelo ácido contido na luz gástrica pode agravar a formação das lesões. Em meio ácido ocorre ativação do pepsinogênio, que também pode contribuir para a formação dessas alterações agudas. Por este motivo a elevação terapêutica do pH intragástrico, pode ter efeito benéfico na evolução das lesões agudas gastroduodenais.

A gastrite aguda corrosiva, provocada pela ingestão de álcalis ou ácidos fortes, apesar de o termo ser impróprio, indica necrose da mucosa gástrica, podendo afetar as camadas mais internas da parede do estômago. A gravidade das lesões depende das características da substância ingerida, como concentração do agente corrosivo, dose e tempo de contato com a mucosa. Lesões por álcalis são mais graves no estômago, uma vez que no estômago eles são parcialmente inativados pelo conteúdo ácido.

Clinicamente as gastrites agudas podem ser assintomáticas ou ter início súbito e florido com dor epigástrica, náuseas, vômitos e, às vezes, hemorragia digestiva (hematêmese ou melena) (BOGLIOLO, 2006).

4.4.3 Gastrite crônica

É definida como a presença de alterações inflamatórias crônicas na mucosa levando, eventualmente à atrofia da mucosa e metaplasia epitelial (ROBBINS, 2008).

É a forma mais comum de gastrite e caracteriza-se por reação inflamatória da mucosa com infiltrado de leucócitos mono e polimorfonucleares, em proporções e intensidade variáveis. O exsudato pode ser difuso ou focal, acometendo uma região inteira ou diferentes regiões da mucosa gástrica. Clínica e endoscópicamente pode-se presumir sua existência, embora com elevado grau de discordância, por causa da baixa correlação entre sintomas clínicos quando endoscópicos, e achados

histológicos. Por outro lado como o processo inflamatório pode ser focal ou zonal, para se chegar ao diagnóstico são necessárias que as biópsias sejam representativas das diversas regiões do estômago, sendo pelo menos do antro e do corpo gástrico.

Há três causas principais de gastrite crônica: bacteriana pelo *Helicobacter pylori*, auto-imune e química pelo uso prolongado de AINES e associada a refluxo gastrointestinal em estômagos operados. Outras causas como a doença de Crohn ou tuberculose, são raras.

Há diversas classificações de gastrite crônica, algumas considerando apenas características morfológicas, outras levando em conta aspectos etiopatogenéticos. As classificações mais antigas não incluem a principal causa da gastrite crônica (*H.pylori*), que não era conhecida na época, tendo sido posteriormente readaptadas. Em 1990, um grupo de especialistas propôs uma nova forma de classificar as gastrites considerando tipo de gastrite (agudo, crônico), topografia (antro e/ou corpo/ fundo gástrico), características morfológicas e etiologia. Essa classificação denominada Sistema Sidney, foi posteriormente atualizada e vem sendo cada vez mais utilizada pela sua praticidade. Independentemente da classificação utilizada, é importante ressaltar que a gastrite crônica é um processo dinâmico e, portanto, tipos diferentes de gastrite crônica podem refletir apenas um momento da evolução do processo (BOGLIOLO, 2006).

4.4.4 Gastrite crônica por infecção de *Helicobacter pylori*

É a mais prevalente na espécie humana, apesar da redução da sua incidência nos países desenvolvidos nos últimos anos, devido à melhoria das condições socioeconômicas da população (BOGLIOLO, 2006).

Os adultos americanos com mais de 50 anos de idade apresentam taxas de prevalência que se aproximam de 50%. Nas áreas onde a infecção é endêmica, o microrganismo parece ser adquirido na infância e persistir por décadas. O *H. pylori* é um bastonete não-invasivo, que não forma esporos, em forma de S, gram-negativo, medindo aproximadamente 3,5 µm (ROBBINS, 2008).

A gastrite crônica associada aos microrganismos, diagnosticada em cerca de 80% dos casos de gastrite crônica em algumas regiões do Brasil, caracteriza-se por graus variáveis de inflamação, atividade e formação de folículos linfoides (50% dos casos), aumento da proliferação celular, que volta ao normal após erradicação do microrganismo, edemas degenerativos, congestão e erosões de grau variável. Após décadas de infecção, a mucosa gástrica apresenta graus variáveis de hipotrofia e surgem focos de metaplasia intestinal.

Indivíduos infectados por cepas virulentas, que expressam o gene CagA, desenvolvem quadros de inflamação mais intensos com maior dano celular. Tais cepas do *H.pylori* aderem mais fortemente ao epitélio gástrico e desencadeiam forte liberação de citocinas (IL-8, IL-1B, entre outras), fatores envolvidos na inflamação, com resposta inflamatória mais intensa. Além disso, a proteína CagA interfere no ciclo celular epitelial, aumentando a proliferação celular, pode ser também observado em indivíduos infectados por cepas que produzem a citotoxina VacA. Por outro lado o papel do hospedeiro parece ser fundamental nas alterações da fisiologia gástrica que ocorrem paralelamente à infecção, determinando hiper, hipo ou normocloridria. Durante os fatores já conhecidos, sabe-se que citocinas determinam bloqueio da secreção ácida, que é variável e pode ser muito efetivo em determinados indivíduos, dependendo de polimorfismos gênicos. Por outro lado algumas pessoas desenvolvem hipercloridria persistente. A gastrite crônica associada ao *H.pylori* apresenta-se sob duas formas: antral (predominantemente antral) e do antro e corpo (ou predominante do corpo). Os fatores que determinam a evolução para uma ou outra forma não são conhecidos exatamente, mas há evidências de que se relacionam com características do hospedeiro, do microrganismo (tipo de cepa) e da interação entre eles (BOGLIOLO, 2006).

Somente 10% a 20% dos indivíduos que são infectados, em todo o mundo, pelo *H.pylori* realmente desenvolvem úlceras pépticas. Desse modo, a razão porque a maior parte é poupada e alguns são susceptíveis é um enigma chave. Talvez haja interações entre o *H.pylori* e a mucosa que ocorrem apenas em alguns indivíduos. Evidência emergente também implica fortemente os fatores bacterianos (ROBBINS, 2008).

4.4.5 Gastrite crônica auto-imune

É mais frequente em mulheres e associa-se à anemia perniciosa: 80% a 90% dos pacientes apresentam altas taxas de anticorpos anticélula parietal e antifator intrínseco, o que não ocorre nos demais tipos de gastrites crônicas, embora seja frequentemente discutido o papel do *H. pylori* no desenvolvimento de gastrite auto-imune. Os pacientes desenvolvem atrofia da mucosa oxíntica com relativa rapidez, entre 40-50 anos, levando ao desaparecimento virtual das células parietais e principais e, conseqüentemente à acloridria. A infecção é de intensidade variável. Dependendo do grau de atrofia, quanto menos células parietais remanescentes, menos intensa é a inflamação, podem ser identificados folículos linfóides e não haver atividade inflamatória. Pacientes com gastrite autoimune têm maior tendência a desenvolver carcinóide gástrico, que se originam, na maioria dos casos, das células enterocromafins, normalmente presentes na mucosa oxíntica (BOGLIOLO, 2006).

4.4.6 Gastrite reativa

Têm como causas agentes químicos, particularmente o uso prolongado de anti-inflamatórios não-esteroidais e refluxo intestinal duodenal e jejunal em bocas anastomóticas de estômagos operados (BOGLIOLO, 2006).

4.4.7 Gastrite linfocítica

Caracteriza-se, além dos demais elementos de uma gastrite crônica, pelo aumento do número de linfócitos intra-epiteliais na mucosa central e/ou oxíntica, mais frequente na oxíntica. A frequência de gastrite linfocítica no Brasil corresponde cerca de 0,5%. O *H.pylori* é encontrado em alguns casos (BOGLIOLO, 2006).

4.4.8 Gastrite eosinofílica

De causa desconhecida, apresenta infiltração predominante de eosinófilos na mucosa e, com certa frequência, na submucosa e muscular. Podem se formar granulomas e surgir vasculite, configurando o quadro de uma gastrite alérgica. Em alguns indivíduos, faz parte de um quadro mais amplo denominado gastroenteropatia eosinofílica (BOGLIOLO, 2006).

4.4.9 Gastrite granulomatosa isolada

É rara e acomete indivíduos acima de 40 anos. Deve ser lembrado que na doença de Crohn, o qual se caracteriza por uma inflamação frequente e granulomatosa, pode haver comprometimento do estômago (BOGLIOLO, 2007).

4.4.10 OUTRAS GASTRITES CRÔNICAS

4.4.10.1 Gastrite hipertrófica

Engloba um conjunto de condições patológicas cujo denominador comum é o aumento do pregueamento da mucosa. Resulta, sobretudo, de hiperplasia das células epiteliais, que forma pregas gigantes ou estruturas polipoides. Desse modo, o termo “gastrite hipertrófica” que é comumente usado para designar esta afecção, é impróprio. Seria melhor, portanto denominá-la gastropatia hipertrófica. As lesões não se restringem à mucosa, pois em geral comprometem também a musculatura da mucosa e a submucosa. Neste grupo, incluem-se também os pólipos hiperplásicos, que em alguns casos, se associam a alterações dos componentes estomáticos, constituindo o que alguns chamam de gastrite cística poliposa (BOGLIOLO, 2006).

4.4.10.2 Hiperplasia da mucosa gástrica

Surge também nos estados de hipergastrinemia. A forma mais característica é o gastrinoma (geralmente de ilhotas pancreáticas), altos níveis de gastrinemia, hipersecreção ácida e úlceras pépticas gastroduodenais (complexo anatomoclínico conhecido como síndrome de Zollinger-Ellison). Por outro lado pacientes com úlcera péptica duodenal ou da região pré-pilórica costumam apresentar hiperplasia da mucosa oxíntica e hipersecreção ácida, também associadas a hipergastrinemia, esta mais evidente após estímulo com secretagogos. Esta condição é chamada por alguns de gastrite crônica hipersecretora. Tanto no primeiro como no segundo caso, a hiperplasia glandular é devida a estímulos da gastrina, considerada agente trófico para a mucosa oxíntica (BOGLIOLO, 2006).

4.4.10.3 Doença de Menétrier

É uma doença rara encontrada principalmente no sexo masculino, entre 40 e 60 anos de idade. De causa desconhecida manifesta-se por apresentar anorexia, náuseas, vômitos, hematêmese, diarreia, hipercloridria e anemia ferropriva; algumas vezes é assintomática e descoberta acidentalmente. O estômago apresenta espessamento acentuado da parede, e especialmente da mucosa, que chega a ter 3 cm de espessura. A mucosa torna-se aveludada, com pregueamento exagerado, adquirindo, em certos casos, aspecto cerebriforme (BOGLIOLO, 2006).

4.4.11 Úlcera péptica

As úlceras são definidas histologicamente como aberturas na mucosa do trato alimentar que se estendem através da musculatura da mucosa em direção a submucosa ou mais profundamente (ROBBINS;COTRAN, 2005).

A úlcera péptica consiste em ulceração escavada, geralmente solitária e crônica, que se forma na mucosa esofagogastrintestinal em consequência da digestão ácido péptica dos tecidos. Na quase totalidade dos casos (cerca de 98%), ocorrem no bulbo duodenal ou na mucosa gástrica (BOGLIOLO, 2006)

Segundo ROBBINS; COTRAN (2005), a úlcera péptica é uma lesão crônica, geralmente solitária, que ocorre em qualquer local do trato gastrointestinal, que esteja exposto à ação agressiva dos sucos pépticos ácidos. Geralmente são únicas, têm menos de quatro centímetros de diâmetro, e localizam-se em alguns sítios com frequências diferentes, mas principalmente no duodeno

Diz também ROBBINS (2005), que pelo menos 98% das úlceras pépticas ou estão na primeira porção do duodeno ou no estômago, perfazendo uma razão de aproximadamente 4:1.

As úlceras pépticas são lesões que sofrem remissão e recorrem, são mais frequentemente diagnosticadas em adultos de idade média a idosos, mas podem se tornar evidentes principalmente em adultos jovens. Geralmente aparecem em fatores precipitantes e óbvios e podem, então, cicatrizar após um período de semanas a meses de doença ativa (ROBBINS, 2008).

Não obstante a extensa literatura sobre o assunto, a etiologia e patogênese da úlcera péptica, permanecem obscuras. Todavia é consenso que a lesão resulta da digestão da mucosa pela secreção ácido-péptica, que ocorre quando se rompe o equilíbrio entre as defesas da mucosa e a ação agressiva do suco gástrico. Em princípio, a ruptura do equilíbrio entre estes dois fatores pode ocorrer em três condições: (a) queda das defesas locais; (b) aumento da agressão; (c) associação desses dois fatores (BOGLIOLO, 2006).

Entretanto, a hiperacidez não é pré-requisito para as úlceras, já que apenas uma minoria dos pacientes com úlcera duodenal tem hiperacidez, e esta é cada vez menos comum nos pacientes com úlceras gástricas. Contudo ocorre ulceração gástrica quando as defesas da mucosa falham, como quando o fluxo sanguíneo

mucoso se reduz, há retardo no esvaziamento gástrico ou há impedimento da restituição epitelial (ROBBINS; COTRAN, 2005).

Os AINES são a maior causa de doença por úlcera péptica em pessoas que não possuem infecção por *H.pylori*. Os efeitos gastroduodenais por AINES variam de gastrite erosiva aguda a ulceração gástrica aguda, até ulceração péptica em 1% a 3% dos usuários. Como os AINES estão entre as medicações mais comumente utilizadas, a magnitude da toxicidade gastroduodenal causada por esses agentes é bem grande. A supressão de prostaglandinas pela mucosa, o que aumenta a secreção de ácido clorídrico e reduz a produção de bicarbonato e mucina, é a chave para a ulceração péptica induzida por AINES. A perda de mucina degrada a barreira de muco que normalmente evita que o ácido alcance o epitélio (ROBBINS, 2008).

Na maioria dos casos, a úlcera duodenal (UD) está relacionada com aumento da agressão à mucosa, enquanto a úlcera gástrica (UG) parece decorrer de queda na defesa da mucosa. A infecção por *H.pylori* é fator de risco comum aos dois tipos de UP, mais importante na úlcera duodenal (98% dos portadores de UD têm infecção), embora os mecanismos envolvidos não estejam esclarecidos. Como apenas 10% a 20% dos indivíduos infectados pelo *H.pylori* desenvolvem UP, outros fatores predisponentes, provavelmente relacionados ao hospedeiro, estão envolvidos e são diferentes nos indivíduos com UD e naqueles com UG. Pode-se dizer que tanto a UD como a UG têm etiopatogênese multifatorial, sendo alguns fatores ligados à constituição do indivíduo e outros, a componentes ambientais. Da interação entre eles, surge o desequilíbrio, representado seja pela hipersecreção ácida (UD), seja pela diminuição da resistência da mucosa (UG) (BOGLIOLO, 2006).

ROBBINS; COTRAN (2005) igualmente a BOGLIOLO (2006) citam que somente 10% a 20% de todos os indivíduos infectados pelo *H.Pylori* realmente desenvolvem úlcera péptica. Então, torna-se um enigma o fato da maioria ser poupada e alguns indivíduos serem susceptíveis. Talvez existam interações desconhecidas entre o *H. pylori* e a mucosa em apenas alguns indivíduos.

4.4.12 Úlcera péptica duodenal

Há fortes evidências de que os pacientes com UD, quando estudados como grupo, apresentam níveis mais elevados de secreção gástrica de ácido e pepsinogênio do que os indivíduos normais. Além de apresentarem secreção ácida basal em níveis maiores que os não ulcerosos, os ulcerosos duodenais produzem mais ácido, especialmente após estímulo com secretagogos. Como a quantidade de ácido secretado durante todo o dia é maior nos pacientes com UD, a mucosa duodenal fica em contato prolongado com níveis elevados de ácido. O mesmo parece ocorrer com a secreção de pepsinogênio do grupo I, secretado pelas células principais do corpo e fundo gástricos. Portanto, a secreção gástrica aumentada de ácido e pepsinogênio e em contato prolongado com a mucosa duodenal constitui elemento relevante na etiopatogênese da UD (BOGLIOLO, 2006).

Quando não tratada são necessários mais de quinze anos para cicatrizar uma úlcera duodenal. Com as terapias atuais, a maioria das úlceras cicatrizam dentro de poucas semanas e as vítimas geralmente escapam do bisturi do cirurgião (ROBBINS; COTRAN, 2005).

4.4.13 Úlcera péptica gástrica

A etiopatogênese da UG é mais complexa. Em primeiro lugar a UG associa-se a um espectro muito amplo de alterações anatômicas e funcionais da mucosa gástrica que variam, desde lesões mínimas até gastrite crônica com atrofia e metaplasia intestinal ou, comumente, neoplasia gástrica. Para tornar mais complexa a questão, a UG apresenta variações de localização, embora se admita que a topografia clássica seja a incisura angular (pequena curvatura no limite da mucosa antral com a oxíntica, secretora de ácido). A UG associa-se frequentemente à gastrite crônica do antro e do corpo, com ou sem atrofia, estando ligada, portanto, à diminuição da resistência da mucosa. UG podem ocorrer também em áreas mais distais do antro gástrico, na região limítrofe entre as mucosas antral e duodenal. Esta última é a chamada úlcera gástrica pré-pilórica, que clinicamente e patologicamente,

se comporta como UD, pois depende de hiperacidez (BOGLIOLO,2006).

Também segundo BOGLIOLO (2006), o *H.pylori* tem papel na gênese da UG e ele cita que em alguns estudos, a associação da bactéria com a UG é variável, podendo ser considerada aproximadamente igual à de pacientes dispépticos não-ulcerosos e, portanto, a infecção não seria importante na gênese da UG. De acordo com alguns autores, alterações do muco gástrico e lesões do epitélio provocadas diretamente pelo *H.pylori* parecem contribuir para a quebra da barreira da mucosa gástrica, facilitando a retrodifusão de H⁺ e, portanto, a digestão ácido-péptica da mucosa.

As úlceras gástricas podem ser agudas e aparecer após estresse psicológico intenso e então são denominadas úlceras de estresse. São mais comumente encontradas em algumas condições como trauma grave, exposição crônica da mucosa gástrica a drogas irritantes, queimaduras extensas (úlceras de Curling), ou lesão traumática ou cirúrgica do sistema nervoso central, ou hemorragia intracerebral (denominadas úlceras de Cushing) que apresentam alto risco de perfuração (ROBBINS, 2008).

ROBBINS; COTRAN (2005) citam o mesmo que ROBBINS (2008), dizendo que as úlceras gástricas podem ser agudas, caracterizadas por complicações da terapia com AINES. Também podem surgir após intenso estresse fisiológico, de qualquer natureza, daí o termo úlcera de estresse. Geralmente existem múltiplas lesões localizadas principalmente no estômago e, ocasionalmente, no duodeno e variam em profundidade e espessura.

Além dessas, outras possibilidades são também propostas: (a) exposição da mucosa a agentes exógenos como aspirina, álcool e certas drogas, principalmente anti-inflamatórios não-esteroidais; (b) redução local do fluxo sanguíneo da mucosa; (c) refluxo do conteúdo duodenal; o tônus pilórico dos pacientes com UG parece ser menor, facilitando a passagem de sais biliares e lisolecitina para a luz gástrica, os quais são agressores da mucosa (BOGLIOLO, 2006).

5 CLASSES DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA SUPRESSÃO DA SECREÇÃO ÁCIDO GÁSTRICA

As principais indicações clínicas para reduzir a secreção de ácido são ulceração péptica (duodenal e gástrica), esofagite de refluxo (onde o suco gástrico causa lesão do esôfago) e a síndrome de Zollinger-Ellison. A terapia da úlcera péptica e da esofagite de refluxo visa diminuir a secreção de ácido gástrico usando antagonistas dos receptores H_2 , inibidores de bomba de prótons e/ou neutralizar o ácido secretado com antiácidos. Estes tratamentos costumam ser acoplados a medidas para erradicar o *H.pylori* (RANG, 2007).

O tratamento dos pacientes com doença péptica deve ser direcionado à causa do processo, quando identificado. Em casos leves ou moderados e sem complicações, o tratamento empírico com medidas não farmacológicas e mesmo com drogas específicas tem-se mostrado uma boa alternativa para o alívio sintomático, uma vez que causas subjacentes só são encontradas em uma pequena minoria dos casos. Reconhecidamente, fatores psicossociais têm um papel importante nas dispepsias, e diversas medidas adjuvantes podem proporcionar resultados apreciáveis, dentre as quais destacam-se: redução no consumo de álcool, chocolate, frituras e café, redução dos níveis de estresse, suporte psicoterapêutico e o uso de antidepressivos tricíclicos (inibidores seletivos da receptação da serotonina), não são indicados porque podem aumentar os sintomas dispépticos.

De modo geral, pode-se dizer que os objetivos do tratamento são: (1) controle dos sintomas epigástricos, (2) impedir a progressão do quadro e o surgimento de complicações e (3) prevenir recidivas. Um vasto arsenal farmacológico está disponível para permitir que esses objetivos sejam alcançados. As drogas utilizadas nesse contexto podem ser categorizadas de acordo com seu mecanismo de ação (PENILDON, 2010).

5.1 ANTAGONISTA DO RECEPTOR H₂ DA HISTAMINA

A descrição do bloqueio seletivo dos receptores H₂ de histamina representou um marco fundamental no tratamento da doença ácido-péptica (BLACK, 1993). Antes da disponibilidade dos antagonistas dos receptores H₂, os cuidados padrões consistiam simplesmente em neutralizar o ácido no lúmen gástrico, geralmente com resultados inadequados. A longa história de segurança e eficácia dos antagonistas dos receptores H₂ levou finalmente à sua disponibilidade sem a necessidade de prescrição médica (GOODMAN, 2010).

Os antagonistas dos receptores H₂ da histamina inibem competitivamente as ações da histamina em todos os receptores H₂, mas seu principal uso clínico é como inibidor da secreção de ácido gástrico (RANG, 2007).

O desenvolvimento de antagonistas seletivos do receptor H₂ na década de 70, forneceu valiosas evidências sobre o papel da histamina no controle da secreção gástrica e revolucionou o tratamento da DUP, que, até então, se baseava na administração crônica de antiácidos em grandes quantidades. Os antagonistas do receptor H₂ atualmente disponíveis no mercado são cimetidina, ranitidina, famotidina e nizatidina.

Embora os receptores H₂, sejam encontrados em diversos órgãos e tecidos, os antagonistas dos receptores H₂ exercem efeito fisiológico relevante apenas na secreção gástrica. Essas drogas efetuam um bloqueio competitivo e dose dependente dos receptores H₂, inibindo principalmente a secreção gástrica induzida pela histamina, mas também aquela determinada pela acetilcolina e pela gastrina (PENILDON, 2010).

Os antagonistas dos receptores H₂ inibem a produção de ácido ao competir reversivelmente com a histamina pela sua ligação aos receptores H₂ na membrana basolateral das células parietais (GOODMAN, 2010).

Essa classe de fármaco em geral é administrada por via oral e é bem absorvida, embora preparações para uso intramuscular e intravenoso também estejam disponíveis (exceto a famotidina). As posologias são variáveis, em função do distúrbio que está sendo tratado.

São raros os efeitos indesejáveis. Têm sido relatados diarreia, tonturas, dores musculares, alopecia, rashes transitórios e hipergastrinemia. A cimetidina,

algumas vezes, causa ginecomastia em homem e, raramente, diminuição da função sexual, inibe o citocromo P450 e pode retardar o metabolismo (e, deste modo, potencializar a ação) de vários fármacos, incluindo os anticoagulantes orais e antidepressivos tricíclicos. Pode causar confusão em idosos (RANG, 2007).

5.2 ANÁLOGOS DA PROSTAGLANDINA

A prostaglandina E_2 (PGE_2) e a prostaglandina I_2 (PGI_2) constituem as principais prostaglandinas sintetizadas pela mucosa gástrica. Inibem os receptores EP_3 nas células parietais e estimulam a via G_i , diminuindo, assim o AMP cíclico intracelular e a secreção de ácido gástrico (GOODMAN, 2010)

As prostaglandinas PGE_2 e PGI_2 exercem papel importante na homeostase da barreira protetora da mucosa gástrica ao estimularem a secreção de muco e bicarbonato, além de inibirem a secreção ácida (PENILDON, 2010).

Como os AINEs diminuem a síntese de prostaglandinas através da inibição da cicloxigenase, os análogos sintéticos das prostaglandinas oferecem uma abordagem lógica para reduzir a lesão da mucosa induzida por AINE. O misoprostol (15-desoxi-16-metil- PGE_1) é um análogo sintético da prostaglandina E_1 . As modificações estruturais feitas na molécula, aumentaram a potência e a duração do efeito anti-secretor, a bioatividade oral e a segurança do fármaco. O grau de inibição da secreção de ácido gástrico pelo misoprostol está diretamente relacionado com a dose (GOODMAN, 2010).

É dado por via oral e usado para promover a cicatrização de úlceras ou para prevenir lesão gástrica que pode ocorrer com o uso crônico de AINEs. Exerce ação direta sobre a célula parietal, inibindo a secreção basal de ácido gástrico, bem como a estimulação da produção que ocorre em resposta a alimentos, histamina, pentagastrina e cafeína. Também aumenta o fluxo sanguíneo na mucosa e aumenta, ainda, a secreção de muco e bicarbonato (RANG, 2007).

Atualmente, o misoprostol permanece como uma opção de segunda linha para o tratamento de úlceras pépticas, mas é reconhecidamente útil para restaurar a barreira protetora da mucosa gástrica em pacientes que fazem uso crônico de ácido acetilsalicílico e AINEs (PENILDON, 2010).

Os efeitos colaterais incluem diarreia e cólicas abdominais; também podem ocorrer contrações uterinas, de modo que o fármaco não deve ser dado durante a gravidez (a menos que deliberadamente para induzir um abortamento terapêutico) (RANG, 2007).

5.3 ANTIÁCIDOS

Os antiácidos são a mais simples de todas as terapias para tratar os sintomas de secreção excessiva de ácido gástrico. Neutralizam diretamente o ácido, elevando, assim, o pH gástrico; isto também tem o efeito de inibir a atividade das enzimas pépticas, que praticamente cessa em pH 5. Dado em quantidades suficiente, por tempo suficiente, podem produzir fechamento de úlceras duodenais, mas são menos eficazes para úlceras gástricas (RANG, 2007).

Os compostos mais utilizados em antiácidos comercialmente disponíveis são os hidróxidos de magnésio e de alumínio, o carbonato de cálcio e o bicarbonato de sódio. A utilidade clínica de cada um deles varia de acordo com suas propriedades específicas, como velocidade de ação, duração do efeito e efeitos colaterais. O hidróxido de magnésio em solução é um dos antiácidos mais empregados devido ao seu baixo custo (PENILDON, 2010).

Muitos fatores, incluindo a palatabilidade, determinam a eficiência e a escolha do antiácido. Apesar de o bicarbonato de sódio ser efetivo na neutralização do ácido, ele é muito hidrossolúvel e é rapidamente absorvido pelo estômago, e as cargas de álcali e de sódio podem representar um risco para pacientes com insuficiência cardíaca ou renal. Dependendo do tamanho da partícula e da estrutura do cristal, o CaCO_3 neutraliza o H^+ gástrico rapidamente e de modo eficaz, porém a liberação de CO_2 dos antiácidos contendo bicarbonato e carbonato pode causar eructação, náuseas, distensão abdominal e flatulência (GOODMAN, 2010).

5.4 FÁRMACOS QUE PROTEGEM A MUCOSA

5.4.1 Sucralfato

Os sucralfatos fazem parte do grupo de fármacos que protegem a mucosa.

É um complexo de hidróxido de alumínio e sacarose sulfatada que libera alumínio em presença de ácido (RANG, 2007).

Na presença de lesão induzida por ácido, a hidrólise das proteínas da mucosa mediada pela pepsina contribui para a erosão e as ulcerações da mucosa. Esse processo pode ser inibido por polissacarídeos sulfatados. O sucralfato consiste no octassulfato de sacarose ao qual foi adicionado $\text{Al}(\text{OH})_3$. Em ambiente ácido (pH menor que 4), o sucralfato sofre extensa ligação cruzada, produzindo um polímero viscoso e pegajoso, que adere às células epiteliais e às crateras das úlceras durante até 6 horas após uma dose única. Além de inibir a hidrólise das proteínas da mucosa pela pepsina, o sucralfato pode ter outros efeitos citoprotetores, incluindo a estimulação da produção local de prostaglandinas e fator de crescimento epidérmico (GOODMAN, 2010).

Como o sucralfato é ativado pelo ácido, sua eficácia é maior se a administração ocorrer antes das refeições; pela mesma razão, um intervalo superior a 2 horas deve ser observado entre a administração de alumínio e a de sucralfato. O mesmo intervalo é recomendado entre a administração do sucralfato e outras medicações, pois o sucralfato pode absorvê-las e reduzir sua biodisponibilidade (PENILDON, 2010).

Os efeitos indesejáveis são poucos, sendo o mais comum a constipação, que ocorre em até 15% dos pacientes tratados. Efeitos menos comuns incluem boca seca, náuseas, vômitos, cefaleia e rashes. Deve ser usado com cautela na gravidez, durante o aleitamento ou em pacientes que estejam em processo de alimentação parenteral (RANG, 2007).

5.4.2 Misoprostol

Já citado neste trabalho como fármaco análogo da prostaglandina.

5.4.3 Quelato de bismuto

O composto de bismuto mais utilizado no mundo é o subnitrato de bismuto, exceto nos Estados Unidos, onde o subsalicilato de bismuto é mais comum (PENILDON, 2010).

É usado em esquemas combinados para tratar *H.pylori*. Tem efeitos tóxicos sobre o bacilo e também pode impedir sua aderência à mucosa ou inibir suas enzimas proteolíticas bacterianas. Também se acredita que possui outras ações protetoras da mucosa, incluindo o revestimento da base da úlcera, adsorvendo pepsina, aumentando a síntese local de prostaglandinas e estimulando a secreção de bicarbonato. A pequena quantidade de bismuto que é absorvido é eliminada na urina. Se a eliminação renal for comprometida, as concentrações plasmáticas elevadas de bismuto poderão resultar em encefalopatia. Os efeitos indesejáveis incluem náuseas e vômitos e escurecimento da língua e das fezes (RANG, 2007).

5.5 OUTROS AGENTES

Os antagonistas dos receptores muscarínicos M_1 , a pirenzepina e a telenzepina, podem reduzir a produção de ácido basal em 40 a 50% e têm sido utilizados há muito tempo em outros países, exceto nos EUA, no tratamento de pacientes com doença ulcerosa péptica. Em virtude de sua eficácia relativamente precária, efeitos colaterais anticolinérgicos significativos e indesejáveis, e risco de discrasias sanguíneas (pirenzepina), esses fármacos são raramente utilizados hoje (GOODMAN, 2010).

Encontra-se em fase de testes uma nova droga para supressão ácida. Ao contrário dos inibidores de bomba de prótons, essa droga, que até que até o momento é conhecida como AZDO865 (8-[(2,6-dimetilbenzil)amino]-N-[2-hidroxi-2,3-dimetilimidazol[1,2- α]piridina-6-carboxamida), age através da competição com íons K^+ pela ligação à H^+/K^+ ATPase, o que lhe confere um perfil farmacodinâmico mais favorável, com início de ação mais rápido do que os inibidores da bomba de prótons já disponíveis, que são prodrugas (PENILDON, 2010).

Os antagonistas do receptor de gastrina CCK2 nas células parietais também estão em fase de estudo. Ainda não foi determinado qual o papel exato que esses agentes poderão desempenhar futuramente na terapia dos distúrbios ácido-pépticos.

A rebamipida é utilizada na terapia da úlcera em alguns países da Ásia. Parece exercer um efeito citoprotetor ao aumentar a produção de prostaglandinas na mucosa gástrica e ao remover as espécies reativas de oxigênio. O enabete, que parece aumentar a formação da PGE_2 e da PGI_2 , também é utilizado no tratamento da úlcera, principalmente no Japão. A cabenoxolona, um derivado do ácido glicirrízico encontrado na raiz do alcaçuz, tem sido utilizada com sucesso moderado no tratamento das úlceras na Europa (GOODMAN, 2010).

A fisiopatologia da doença péptica é complexa e multifatorial, e cada paciente deve ser avaliado cuidadosamente. As estratégias diagnóstica e terapêutica devem ser traçadas de modo individual, e as medicações empregadas devem ser conhecidas integralmente dos pontos de vista farmacocinéticos e farmacodinâmicos (PENILDON, 2010).

5.6 INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS

Os inibidores de bomba de prótons são utilizados principalmente para promover a cicatrização de úlceras gástricas e duodenais e para tratar a doença por refluxo gastroesofágico (DRGE), incluindo esofagite erosiva, que é complicada ou refratária ao tratamento com antagonistas dos receptores H_2 . Os inibidores de bomba de prótons também constituem a base para o tratamento dos distúrbios

hipersecretores patológicos, incluindo a síndrome de Zollinger-Ellison. (GOODMAN, 2010).

A bomba $H^+/K^+ATPase$ (bomba de prótons) é o componente celular responsável pela acidificação da secreção das células parietais. É uma enzima exclusiva do polo apical das células e pode ser eficazmente inibida por diversos compostos benzoimidazólicos substituídos (PENILDON, 2010).

Os inibidores de bomba de prótons disponíveis nos EUA, são o omeprazol (Prilosec, Losec), o lansoprazol (Prevacid), o pantoprazol (Protonix, Pantozol), o rabeprazol (Aciphex) e o esomeprazol (Nexium) (CRAIG, 2008).

O primeiro inibidor da bomba de prótons foi o benzimidazol, substituído pelo omeprazol, que inibe irreversivelmente a $H^+/K^+ATPase$, a etapa terminal na via secretora de ácido (RANG, 2007).

Nas doses típicas, esses fármacos diminuem a produção diária de ácido (basal e estimulado) em 80 a 95%. Esses fármacos apresentam diferentes substituições nos grupos peridina e/ou benzimidazol, porém são notavelmente semelhantes nas suas propriedades farmacológicas. O omeprazol é uma mistura racêmica de isômeros R e S; o isômero S, o esomeprazol (S-omeprazol) é eliminado menos rapidamente que o R-omeprazol, o que teoricamente apresenta uma vantagem terapêutica, em virtude de sua meia-vida aumentada. Apesar de declarações em contrário, todos os inibidores da bomba de prótons possuem eficácia equivalente em doses comparáveis (GOODMAN, 2010).

Essas drogas são estáveis em pH neutro, mas a acidez gástrica as inativa (PENILDON, 2010).

Devido a necessidade de um pH ácido nos canalículos ácidos das células parietais para a ativação dos fármacos, e visto que o alimento estimula a produção de ácido, a conduta ideal consiste na administração desses fármacos cerca de 30 minutos antes das refeições. A administração concomitante de alimento pode reduzir ligeiramente a taxa de absorção dos inibidores da bomba de prótons, porém não se acredita que esse efeito seja clinicamente significativo (GOODMAN, 2010)

Para impedir a degradação dos inibidores de bombas de prótons pelo ácido do lúmen gástrico, as formas posológicas orais são preparadas em diferentes formulações: (1) fármacos de revestimento entérico contidos em cápsulas de gelatina (omeprazol, esomeprazol e lansoprazol); (2) grânulos de revestimento entérico fornecidos na forma de pó para suspensão (lansoprazol); (3) comprimidos

de revestimento entérico (pantoprazol, rabeprazol e omeprazol); e (4) fármaco em pó combinado com bicarbonato de sódio (omeprazol). Os comprimidos de liberação tardia e de revestimento entérico só se dissolvem em pH alcalino, enquanto a mistura de omeprazol com bicarbonato de sódio neutraliza simplesmente o ácido do estômago; ambas as estratégias melhoram consideravelmente a biodisponibilidade oral desses fármacos ácido-lábeis. Uma única injeção intravenosa de 80mg de pantoprazol inibe a produção de ácido em 80 a 90% dentro de 1h, e essa inibição persiste por um período de até 21 h, permitindo uma dose única ao dia para obter o grau desejado de hipocloridria. A dose de pantoprazol intravenoso aprovada pelo FDA para a doença por reflexo gastresofágico é de 40mg/dia, durante até 10 dias. São utilizadas doses mais altas para o tratamento de distúrbios hipersecretores, como a síndrome de Zollinger-Ellison. Dispõe-se de uma formulação intravenosa do esomeprazol na Europa, mas não nos Estados Unidos (GOODMAN, 2010).

A ação dos IBP, segundo PENILDON (2010), se dá da seguinte forma: Por possuírem liberação prolongada, essas drogas são liberadas dos grânulos no duodeno, onde são rapidamente absorvidas e ganham a circulação sanguínea. Do sangue, atingem as células parietais e difundem-se para os canálculos secretores, onde são retiradas após ionizarem-se. Uma vez ionizadas em meio ácido, formam-se um ácido sulfênico e uma sulfenamida, que se ligam covalentemente a grupamentos sulfidrílicos localizados em pontos críticos do domínio extracelular (luminal) da bomba de prótons. Como, para se tornarem efetivas, necessitam ser ativadas através da ionização, os inibidores da bomba de prótons são considerados pró-drogas. A ligação de duas moléculas de sulfenamida a uma bomba de prótons inibe totalmente a atividade da enzima. A secreção ácida só retorna ao normal após síntese e inserção de novas moléculas da bomba de prótons na membrana apical das células parietais (figura 2).

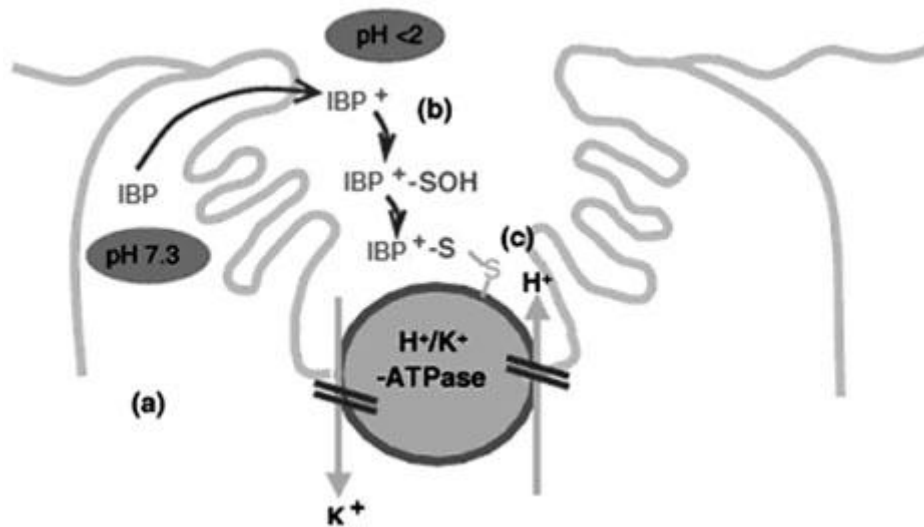


Figura 2 - Ilustração esquemática da ativação do pró-droga no canalículo da célula parietal, seguido da inibição irreversível da bomba H^+,K^+ ATPase pelo IBP ativo. (a) IBP passa da corrente sanguínea para os canalículos da célula parietal (b) protonação do IBP (c) modificação de sua estrutura química para um derivado sulfonamida e posterior ligação com a bomba H^+,K^+ ATPase (PAZ et al., 2008).

Como nem todas as bombas e nem todas as células parietais estão simultaneamente ativas, a supressão máxima da secreção ácida requer várias doses dos inibidores da bomba de prótons. Por exemplo, podem ser necessários 2 a 5 dias de terapia com uma dose única ao dia para obter a inibição de 70% das bombas observada no estado de equilíbrio dinâmico. Como a inibição da bomba de prótons é irreversível, a secreção ácida permanece suprimida por 24 a 48 h ou mais, até que ocorra síntese de novas bombas de prótons e sua incorporação na membrana luminal das células parietais (GOODMAN, 2010).

Assim a inibição da secreção ácida, persiste após a eliminação plasmática das drogas, cuja meia-vida não é superior a 90 minutos. Com a interrupção de um tratamento adequado, o restabelecimento completo da secreção ácida pode levar até cinco dias para ocorrer. Como o efeito persiste por muito tempo após a eliminação plasmática das drogas, os esquemas de administração dessas medicações baseiam-se em apenas uma dose por dia, preferencialmente antes do café da manhã. A dose varia de acordo com a droga utilizada, a natureza da doença de base e a gravidade do quadro clínico. As doses padrão são de 20mg para o omeprazol e para o rabeprazol, 30mg para o lansoprazol e 40mg para o pantoprazol e o esomeprazol. Em crianças, emprega-se o omeprazol na dose entre 0,5 e 6mg/Kg/dia (PENILDON, 2010).

Uma vez no intestino delgado, os inibidores da bomba de prótons sofrem rápida absorção, ligam-se altamente às proteínas e são extensamente metabolizados por CYP hepáticas, principalmente CYP2C19 e CYP3A4. Foram identificadas diversas variantes da CYP2C19. Os asiáticos têm mais tendências do que os caucasianos ou os afro-americanos a apresentar o genótipo CYP2C19, que se correlaciona com um metabolismo lento dos inibidores da bomba de prótons (23% versus 3%, respectivamente), podendo contribuir, como foi sugerido, para a maior eficácia e/ou toxicidade desses fármacos nesse grupo étnico (GOODMAN, 2010).

O lansoprazol foi aprovado pelo FDA para tratamento e prevenção da recidiva de úlceras pépticas associadas ao uso de AINES em pacientes que fazem uso contínuo desses fármacos. Além disso, todos os inibidores da bomba de prótons são aprovados pelo FDA para reduzir o risco de recidiva de úlcera duodenal associada a infecção por *H.pylori* (GOODMAN, 2010).

Os inibidores da bomba de prótons são muito bem tolerados, mesmo em altas doses. Menos de 3% dos pacientes relatam efeitos colaterais inespecíficos no trato gastrointestinal, como náuseas, diarreia e cólica. Efeito no sistema nervoso central (cefaleia, tontura, sonolência), são ainda mais raros. Há relatos ocasionais de exantemas e elevações das transaminases hepáticas. Como o metabolismo dessas drogas é predominantemente hepático e ocorre a interação com o citocromo P450 in vitro, há um risco potencial de inibição do metabolismo hepático de outras drogas, como varfarina, cetoconazol, fenitoína, claritromicina e diazepam (PENILDON, 2010).

Os inibidores de bomba de prótons têm um registro histórico de aproximadamente 25 anos de uso no mundo inteiro, sem qualquer preocupação significativa quanto à sua segurança. (GOODMAN, 2010)

6 EFEITOS ADVERSOS DO USO A LONGO PRAZO DE INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS

6.1 REDUÇÃO DA ABSORÇÃO DE CÁLCIO

Os osteoclastos são células que participam do processo de absorção e remodelação do tecido ósseo. Assim como a mucosa gástrica, possuem bombas de prótons os quais são utilizados para a excreção de íons H^+ , produzindo um meio ácido, auxiliando na descalcificação da matriz óssea. Os IBP, ao inibirem a bomba de prótons da mucosa gástrica também inibem a bomba de prótons dos osteoclastos, interferindo no metabolismo ósseo podendo ocasionar riscos de fraturas (VESTERGAARD et al., 2006).

De acordo com THOMSON et al. (2010), a utilização de IBP é associada com um aumento de risco de osteoporose, osteopenia e fraturas ósseas, podendo este aumento depender da duração de tratamento e da dose utilizada. Nos estudos de HO et al. (2009), foram examinados prontuários médicos de 145 mil pessoas na Universidade da Pensilvânia. Neste estudo foi confirmado que o uso prolongado e em altas doses, os IBP causam efeitos danosos sobre a absorção de cálcio pelo organismo, levando ao enfraquecimento progressivo dos ossos. Descobriram também que a chance de uma pessoa ter uma fratura de bacia era de 44% maior se fazia uso de um IBP por mais de um ano.

De acordo com a publicação na revista O Farmacêutico (2010), uma revisão de sete estudos epidemiológicos revelou possibilidade de risco aumentado de fraturas no quadril, punho e coluna com o uso de IBP. Seis dos sete estudos analisados revelaram que os pacientes que usaram IBP apresentaram risco aumentado de fraturas, principalmente quando o medicamento foi utilizado em doses altas ou por períodos superiores a um ano. A maioria dos estudos envolveu pacientes acima dos 50 anos e o risco aumentado de fraturas foi observado principalmente neste grupo etário. Nesta mesma publicação há uma ressalva da Food and Drug Administration (FDA), que os estudos analisados têm certas limitações, pois geralmente não incluem informações sobre todos os fatores de risco como história familiar de osteoporose e uso de cigarro e etanol. Também não há

informação quanto ao momento de início da osteoporose em relação ao tempo de uso do IBP. Além disso, estudos controlados randomizados publicados até o momento não identificam risco aumentado de fraturas. Estes estudos, entretanto, têm duração de seis meses e contêm dados limitados sobre o uso de doses altas. Com base nos dados disponíveis, o FDA recomenda que os profissionais considerem a possibilidade de prescrever doses baixas e/ou tratamentos de curta duração com os IBP. Os pacientes devem ser orientados a não suspender o tratamento, a menos que sejam orientados desta forma pelo médico (Revista O Farmacêutico, 2010, p.6).

6.2 ALTERAÇÕES DA HISTOLOGIA GÁSTRICA

Estudos recentes têm analisado a relação entre o uso crônicos dos IBP com alterações proliferativas gástricas. Ainda há muitas controvérsias sobre esta relação, sendo que o tempo de tratamento com estas drogas para provocar alterações proliferativas gástricas ainda não foi determinado por ser bastante variável na literatura (MENEGASSI et al., 2010)

A infecção pelo *Helicobacter pylori* juntamente com a utilização de IBP pode causar progressão ou aceleração da gastrite crônica do antro gástrico para uma gastrite crônica predominante no corpo gástrico, e esta mudança pode ser um fator de risco para o câncer gástrico (UEMURA et al., 2000 apud THOMSON, 2010). Entretanto, pelos estudos de THOMSON et al. (2010), a utilização a longo prazo de IBP não está comprovada ser a causadora ou aceleradora da progressão de gastrites crônicas pré-existentes, atrofia de corpo gástrico ou metaplasia intestinal.

Neste mesmo estudo, o uso de IBP está associado com o desenvolvimento de pólipos de glândulas gástricas, os quais podem raramente tornarem-se displásicas, porém, este evento é mais ocasionado em pessoas com polipose adenomatosa familiar.

Já no estudo de MENEGASSI et al. (2010), 22 pacientes foram analisados para ver a frequência e os tipos de alterações em usuários crônicos de IBP. Destes, 27,3% mostraram alterações proliferativas da mucosa oxíntica (tabela1). Macroscopicamente, pólipos fúndicos esporádicos foram as únicas alterações

encontradas em 9,1%, não sendo achado displasias, indo de encontro com descritos de literatura, os quais relatam que displasia é achado raro e mais associado à síndrome polipóides. Microscopicamente foi achada, exclusivamente, a formação cística glandular. Houve uma relação entre idade maior que 60 anos e alterações proliferativas, podendo ser explicada pelo maior tempo de uso das drogas, sendo que alguns pacientes já as utilizavam por mais de 24 meses.

Alterações Endoscópicas e Histopatológicas		n	%
Alterações endoscópicas	Presente	16	63,7%
	Ausente	06	27,3%
Alterações proliferativas	Presente	06	27,3%
	Ausente	16	63,7%
<i>H.pylori</i> na histopatologia	Presente	08	36,4%
	Ausente	14	63,6%

Tabela 1 – Alterações endoscópicas e histopatológicas da mucosa oxíntica dos 22 indivíduos estudados (MENGASSI et al., 2010).

No trabalho de HOEFLER e LEITE (2009), a intensa supressão ácida que estes medicamentos ocasionam, promove um aumento na secreção de gastrina e conseqüente hipergastrinemia. Esta gastrina apresenta efeito trófico na mucosa gástrica e ratos tratados com omeprazol por dois anos sofreram um aumento nas células enterocromafinas e desenvolveram tumores gástricos relacionados com a dose. A hipergastrinemia crônica pode progredir para câncer gástrico em ratos, mas estes estudos ainda não foram confirmados em humanos.

O risco de câncer gástrico com a terapia a longo prazo com IBP são largamente relacionados com a interação destas drogas com o *Helicobacter pylori*. Em pacientes infectados por *H. pylori*, os IBP induzem gastrite e progressão para

gastrite atrófica, porém não há provas que isto pode aumentar a incidência de câncer gástrico (SOHAILY; DUGGAN, 2008)

6.3 AUMENTO DE INFECÇÕES

No trabalho de SOHAILY e DUGGAN (2008), foram avaliados alguns estudos sobre o uso crônico de IBP com o aumento de risco de infecções, especialmente em idosos. O resultado foi inconclusivo, com alguns estudos afirmando um aumento de infecções, como *Campylobacter sp*, por exemplo, e outros estudos sem aumento de infecções significantes.

Entre 2004 e 2007, HERZIG (2009) analisou a relação entre a incidência de pneumonia hospitalar com o uso de IBP e antagonistas de receptores H2. Em 2.219 pneumonias hospitalares identificadas, 52% destes pacientes receberam terapia de supressão ácida e em 30% houve um aumento na incidência com o uso de IBP. Esta proliferação bacteriana pode ser ocasionada por um ambiente de baixa acidez gástrica, causando infecções também por *Clostridium difficile*, tanto em pacientes internados como em pacientes ambulatoriais. Por outro lado, no estudo de SARKAR et al. (2008), a utilização crônica de IBP não está associada com um aumento no risco de pneumonias comunitárias porém, pode haver um aumento deste risco no início do tratamento.

O crescimento bacteriano está relacionado à quantidade de dias em que o pH gástrico fica maior que 4,0. Se o pH ficar menor do que 4,0 em algumas horas, no período de 24h, o crescimento bacteriano é inibido. A diferença na característica de IBP e antagonistas de receptores H2 de suprimirem a acidez gástrica está paralelamente relacionada com a incidência de infecções bacterianas. Neste estudo de RODRÍGUEZ et al. (2007), foram detectados 53% de infecções em pacientes tratados com omeprazol contra 17% tratados com cimetidina, demonstrando ser a acidez gástrica a primeira linha de defesa do corpo contra organismos ingeridos.

6.4 MÁ ABSORÇÃO DE NUTRIENTES

Os IBP diminuem a absorção de vitamina B12 ao reduzirem a acidez gástrica. Esta ação se deve a uma alteração no ciclo do pepsinogênio, o qual necessita de certa acidez gástrica para ser transformado em pepsina retirando, assim, a vitamina B12 contida nos alimentos ingeridos. Em pacientes idosos que já possuem atrofia gástrica, possivelmente por infecção de *H. pylori*, o uso crônico de IBP pode reduzir a concentração sérica de vitamina B12 (THOMSON et al., 2010)

No trabalho de SOHAILY e DUGGAN (2008), estudos sugerem que somente pacientes com intensa supressão ácida por vários anos, como no tratamento da Síndrome de Zollinger-Ellison, estão em risco de desenvolverem deficiência relevante de vitamina B12 e, estes, são os que devem ser monitorados.

A absorção duodenal de ferro orgânico e não orgânico também pode ser afetado com o tratamento crônico destes medicamentos (SHARMA et al., 2004 apud THOMSON, 2010). Entretanto, este efeito é pequeno, não estando associados com um aumento no risco de deficiência de ferro (KOOP et al., 1992 apud THOMSON, 2010).

6.5 INTERAÇÃO COM CLOPIDOGREL

O medicamento clopidogrel, um antiagregante plaquetário, é uma pró-droga que é convertida no fígado em sua forma ativa pelas isoenzimas do citocromo P450. Existem estudos que vários IBP podem inibir o citocromo P450, alterando a eficácia do clopidogrel, aumentando os riscos de desfechos cardiovasculares. Entre 2003 e 2006 foi analisada esta interação medicamentosa em uma grande coorte de pacientes do hospital do Veterans Affairs, em Washington, Estados Unidos. Foram identificados 8.205 pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) que utilizavam clopidogrel após alta hospitalar. O uso concomitante de clopidogrel e um IBP foi associado a um risco 25% maior de morte ou reinternação por SCA, tendo aumentado também procedimentos de revascularização. Ver tabela 2 (HO et al., 2009

Desfecho	Clopidogrel sem IBP (n=2961), %	Clopidogrel com IBP (n=5244), %	Odds ratio ajustado (95% IC)
Morte ou reinternação por SCA	20,8	29,8	1,25 (1,11-1,41)
Reinternação por SCA	6,9	14,6	1,86 (1,57-2,20)
Procedimentos de revascularização	11,9	15,5	1,49 (1,30-1,71)
Mortalidade por todas as causas	16,6	19,9	0,91 (0,80-1,05)

Tabela 2 – Desfechos adversos após alta hospitalar para SCA (HO et al., 2009).

O autor ainda enfatiza a importância destes achados, os quais não foram identificados em estudos clínicos grandes, sugerindo que a vigilância da droga após sua aprovação é essencial para se monitorar as interações inesperadas e efeitos colaterais.

6.6 REDUÇÃO DA FUNÇÃO LEUCOCITÁRIA

Os IBP têm sido relacionados com a redução das funções leucocitárias por causarem alteração na produção do radical oxidante. Uma única dose de 40mg de omeprazol reduz a atividade bactericida dos neutrófilos contra a *Escherichia coli* em 30% (ZEDTWITZ et al., 2002 apud RODRÍGUEZ, 2007). Também podem afetar o recrutamento de células inflamatórias ao sítio da inflamação. Os leucócitos são encaminhados ao sítio de infecção por um processo bem regulado e de várias etapas, governados por expressão de moléculas adesivas na superfície do endotélio e dos leucócitos. Estudos têm demonstrado que os IBP causam uma diminuição na expressão das moléculas de adesão intercelulares 1 e nas moléculas de adesão de células vasculares 1 que aparecem no endotélio e nas integrinas b2 da superfície

das células brancas, resultando em decaimento da adesividade em resposta à ativação das células endoteliais (YOSHIDA et al., 2000 apud RODRÍGUEZ, 2007).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os IPBs são uma classe de medicamentos muito utilizada por pessoas de todas as idades, inclusive crianças e apresentam efeitos colaterais descritos que são de muito pouca relevância, por este motivo estes efeitos colaterais são muito pouco estudados e relatados, e esta classe de medicamento é altamente indicada e muito utilizada, até mesmo possuem venda livre em alguns países.

Desde muito se estuda o controle do ácido gástrico que é produzido endógena e exógenamente. Muitos medicamentos foram estudados e introduzidos na terapia do controle do ácido gástrico, mas ao longo deste período e desde a descoberta dos IBP, verificou-se que estes são os fármacos mais efetivos no controle da supressão ácida. Mesmo com sua metabolização pelo citocromo P450, este fator não contribui para interações medicamentosas com outros fármacos que tenham como consequências significativos problemas.

Verificou-se nas literaturas analisadas, que os efeitos colaterais descritos dessa classe de medicamentos são muito poucos e se resumem em náusea, diarreia e cólica. Até mesmo efeitos no sistema nervoso central são muito poucos os relatos e não passam de cefaléia, tontura e sonolência. Mas também segundo os autores, são raras as descrições destes relatos por pacientes.

Segundo PENILDON (2010), menos de 3% das pessoas que utilizam esta classe de medicamento relatam a ocorrência de efeitos colaterais.

De acordo com a pesquisa feita, em literaturas oficialmente reconhecidas os efeitos adversos relatados com o uso a longo prazo dos IBPs, são muito poucos, mas pesquisando em artigos e revistas, verificou-se que existem algumas alterações, dentre elas, constatou-se em uma pesquisa, que ao se analisar os prontuários de 145 mil pessoas, os IBP, quando utilizados a longo prazo e em altas doses, diminuíam a absorção de cálcio dos ossos, por inibirem a bomba de próton do osteoclasto, assim como inibem as das bombas de prótons das células gástricas. Com isto há um aumento do risco de osteoporose, osteopenia e de fraturas ósseas, com 44% a mais de chance de fratura de bacia. Em outra pesquisa, que envolvia pacientes com idade acima de 50 anos, foi constatado que o risco de fratura de quadril, punho e coluna aumentou, mas nesta pesquisa há dúvidas, pois não houve uma análise das condições prévias de osteoporose, como histórico familiar e tempo de início do tratamento, deixando então a dúvida em relação aos resultados.

Em relação às alterações na histologia gástrica, há controvérsias nas pesquisas, um autor diz que a infecção pelo *Helicobacter pylori* juntamente com a utilização de IBP pode causar progressão ou aceleração da gastrite crônica do antro gástrico para uma gastrite crônica predominante no corpo gástrico, e esta mudança pode ser um fator de risco para o câncer gástrico. Entretanto, outro autor diz que a utilização a longo prazo de IBP não está comprovada ser a causadora ou aceleradora da progressão de gastrites crônicas pré-existentes, atrofia de corpo gástrico ou metaplasia intestinal. Neste mesmo estudo, o uso de IBP está associado com o desenvolvimento de pólipos de glândulas gástricas, os quais podem raramente tornar-se displásicas, porém, este evento é mais ocasionado em pessoas com polipose adenomatosa familiar.

Em outro trabalho, verificou-se que com a intensa supressão ácida provocada pelos IBPs, causa um aumento na secreção de gastrina e conseqüente hipergastrinemia. Esta gastrina aumentada apresenta efeito trófico na mucosa gástrica e, em uma pesquisa com ratos, quando tratados com omeprazol por dois anos, verificou-se que sofreram um aumento nas células enterocromafinas e desenvolveram tumores gástricos relacionados com a dose. A hipergastrinemia crônica pode progredir para câncer gástrico em ratos, mas estes estudos ainda não foram confirmados em humanos. Portanto nada está comprovado em relação às alterações histológicas gástricas relacionadas ao uso dos IBPs a longo prazo, somente há indícios e suspeitas.

Outro problema levantado é o aumento de infecções quando da utilização a longo prazo de IBP por bactérias como *Campylobacter sp.* e *Clostridium difficile* em pacientes internados ou ambulatoriais. Estudos demonstraram que 30% dos pacientes tratados com IBP, apresentaram aumento da incidência de infecção devido à diminuição da acidez gástrica. Neste caso acredita-se que o aumento das bactérias esteja relacionado com o pH gástrico e a quantidade de dias em que ele fica acima de 4,0. Observou-se que, se o pH ficar abaixo de 4,0 em algumas horas no período de 24hrs, o crescimento bacteriano é inibido. Isso nos permite verificar e então, confirmar uma coisa importante: que a acidez gástrica é a primeira defesa do corpo contra organismos ingeridos.

Quanto à absorção de nutrientes, verificou-se que os IBPs, diminuem a absorção de vitamina B12 por reduzirem a acidez gástrica. Esta ação se deve a uma alteração no ciclo do pepsinogênio, que necessita de certa acidez gástrica para ser

transformado em pepsina e retirar assim, a vitamina B12 contida nos alimentos ingeridos. Em pacientes idosos que já possuem atrofia gástrica, possivelmente por infecção de *H. pylori*, e com o uso crônico de IBP, pode haver redução da concentração sérica de vitamina B12. Pode haver também uma diminuição da absorção de ferro, mas os efeitos são pequenos não causando alterações significativas.

Existem estudos que demonstram que vários IBP podem inibir o citocromo P450, alterando a eficácia do medicamento clopidogrel, um antiagregante plaquetário, aumentando assim os riscos de desfechos cardiovasculares. Entre 2003 e 2006 foi analisada esta interação medicamentosa em uma grande quantidade de pacientes do hospital do Veterans Affairs, em Washington, Estados Unidos. Foram identificados 8.205 pacientes com síndrome coronariana aguda que utilizavam clopidogrel após alta hospitalar, e que com o uso concomitante de clopidogrel e um IBP, o risco de morte era 25% maior de morte ou reinternação por SCA, tendo aumentado também procedimentos de revascularização.

Os IBP também têm sido relacionados com a redução das funções leucocitárias por causarem alteração na produção do radical oxidante. Em pesquisa feita, verificou-se que uma única dose de 40mg de omeprazol, reduz a atividade bactericida dos neutrófilos contra a *Escherichia coli* em 30%, e também podem afetar o recrutamento de células inflamatórias ao sítio da inflamação.

Conforme analisado nesta monografia, foi possível constatar que o uso a longo prazo dos IBPs, apresenta alguns efeitos colaterais estudados e pesquisados, mas em alguns casos há alguma controvérsia ou dúvida em relação ao resultado final analisado pelos pesquisadores, sendo talvez necessários mais estudos com um maior número de dados e informações que permitam dirimir todas as dúvidas que possam pairar sobre o resultado final .

O que se pode concluir é que se deve sempre levar em conta toda a anamnese do paciente e analisar os riscos e benefícios antes de se suprimir o tratamento com o IBP, pois algumas vezes em relação ao quadro clínico geral do paciente, é compensatório utilizar o IBP e após solucionado o problema da acidez gástrica, tratar-se então, os efeitos colaterais causados por esta classe de medicamentos, os quais são poucos e em muitos casos reversíveis.

BIBLIOGRAFIA

BOGLIOLO, L. **Patologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 1472 p.

CHEUNG, B.M.Y. et al. Proton pump inhibitors – a sting in the tale? **The Hong Kong Medical Diary**, Hong Kong, v. 15, n. 12, dez. 2010. Disponível em: <<http://www.fmsk.org>>. Acesso em: 06/junho/2011.

CRAIG, C.R.; STITZEL, R.E. **Farmacologia moderna com aplicações clínicas**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. 815 p.

FORGACS, I.; LOGANAYAGAM, A. Overprescribing próton pump inhibitors. **British Medical Journal**, Londres, n.7634, jan. 2008. Disponível em: <http://www.bmj.com/content/336/7634/2.full>. Acesso em: 06/junho/2011.

GINGOLD, A.R. et al. The prevalence of proton pump inhibitors use in hospitalized patients. **Practical Gastroenterology**, Nova York, n.20, mai. 2006.

GOODMAN & GILMAN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. 1821 p.

HERZIG, S.J. et al. Acid-suppressive medication. Use and the risk for hospital-acquired pneumonia. **The Journal of the American Medical Association**, Boston, n.301, p.2120-2128, 2009.

HO, P.M. et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. **The Journal of the American Medical Association**. n. 301, p. 937-944, 2009.

HOEFLER, R.; LEITE, B.F. Segurança do uso contínuo de inibidores da bomba de prótons. **Centro Brasileiro de Informações sobre Medicamentos**, Brasília, n.1 e 2, jan./abr. 2009.

MENEGASSI, V.S. et al. Prevalência de alterações proliferativas gástricas em pacientes com uso crônico de inibidores de bomba de prótons. **Arquivo Brasileiro de Cirurgia Digestiva**, Curitiba, n. 23, p.145-149, jul. 2010.

MULLER, M.S.; CORNELSEN, J.M. **Normas e Padrões para Teses, Dissertações e Monografias**. 6.ed. 2007.

NICE – Issues Guidance on Proton Pump Inhibitors for Dyspepsia, Inglaterra, n.22, jul. 2000.

PAZ, K.D. et al. **Revisão Inibidores da Bomba Protônica**, São Paulo, 2008.
LLXP: S0034-72642009001500002.

PENILDON, S. **Farmacologia**. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.
1325 p.

RANG, H.P. et al. **Farmacologia**. 5.ed. 6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. 829 p.

Revista O FARMACÊUTICO em revista, **CIM -Farmacovigilância**, Curitiba, ed. 90,
p. 6, jul/ago/set. 2010.

ROBBINS et al. **Patologia Básica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 1028 p.

ROBBINS & COTRAN. **Bases Patológicas das Doenças**. Rio de Janeiro, ed. 7,
Elsevier, 2005

ROBINSON, M. **The Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Proton Pump Inhibitors – Overview and Clinical Implications**, Oklahoma, v. 20, n. 6, p. 1-10,
nov. 2004.

RODRIGUEZ, L.A.G. et al. Use of acid suppressing drugs and the risk of bacterial gastroenteritis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, Madri, v.5, n.12,
p.1418-1423, dez. 2007.

Revista Brasileira de Medicina. Ciber saúde, p.46- 51, ed copyright Moreira Jr.
LLXP: 50034-72642009001500002.

SARKAR, M. et al. Proton pump inhibitor use and risk for community acquired pneumonia. **Annals of Internal Medicine**, v. 149, n. 6, p. 391-398, set. 2008.

SHARMA, V.R. et al. Effect of omeprazole on oral iron replacement in patients with iron deficiency anemia. **South Med J**, n.97, p.887-889, 2004.

SOHAILY, S.A., DUGGAN, A. Long term management of patients taking proton pump inhibitors. **Australian Prescriber**, Newcastle, n. 31, p. 5-7, 2008.

TALLEY, N.J. Risk of proton pump inhibitors: what every doctor should know. **The Medical Journal of Australia**, Flórida, n. 190, p. 109-110, 2009.

VESTERGAARD, P. et al. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. **Calcified Tissue International**. n. 79, P. 76-83, 2006.

THOMSON, A.B., SAUVE, M.D., KASSAM, N., KAMITAKAHARA, H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. **World Journal of Gastroenterology**, Canadá, v.16, n. 19, p.2323-2330, mai. 2010.

WANNMACHER, L. Inibidores da bomba de prótons: indicações racionais, Brasília, v.2, n.1, dez. 2004.