

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**P-CABs: o futuro do manejo clínico das doenças
ácido-relacionadas**

Fabio Taylor Bolsoni

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientador:
Prof. Dr. Roberto Parise Filho

São Paulo

2022

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	01
RESUMO.....	02
1. INTRODUÇÃO.....	03
2. OBJETIVOS.....	11
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	12
4. RESULTADOS.....	13
4.1 Doenças ácido-relacionadas: terapêutica	13
4.2 P-CABs: bloqueadores de ácido competitivos de potássio.....	17
5. DISCUSSÃO.....	26
6. CONCLUSÃO.....	29
7. BIBLIOGRAFIA.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS

- AINE: anti-inflamatórios não esteroide
- AIE: anti-inflamatórios esteroides
- AAS: ácido acetilsalicílico
- DRGE: doença do refluxo gastroesofágico
- DRNE: doença do refluxo não erosiva
- EA: eventos adversos
- EDA: endoscopia digestiva alta
- EE: esofagite erosiva
- ER: esofagite de refluxo
- HTR4: *holding time ratio* (razão de tempo de retenção de pH)
- IC: intervalo de confiança
- IBPs: inibidores da bomba de prótons
- JEG: junção esofagogástrica
- LA: Los Angeles
- P-CABs: bloqueadores de ácido competitivos de potássio
- TGI: trato gastrintestinal
- UD: úlcera duodenal
- UG: úlcera gástrica
- VPZ: vonoprazana

RESUMO

Bolsoni, F.T. **P-CABs: o futuro do manejo clínico das doenças ácido-relacionadas.** 2022. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

INTRODUÇÃO: As doenças ácido-relacionadas ocupam um papel relevante no cenário da saúde mundial e brasileira. A classe dos inibidores de bombas de prótons (IBPs) é a principal utilizada no tratamento, contudo apresenta falha terapêutica em até 25% dos pacientes tratados. Nesse sentido, no ano de 2014 surgiram os P-CABs (bloqueadores de ácido competitivos de potássio) que apresentam resultados clínicos superiores aos obtidos com os IBPs.

OBJETIVOS: Este trabalho tem por objetivo apresentar e discutir as diferenças no aspecto clínico dos P-CABs em comparação com os IBPs, a fim de compreender quais serão os impactos que essas propriedades terão no manejo das doenças ácido-pepticas, destacando o controle e a remissão dos sintomas advindos do quadro clínico nos pacientes. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Para este estudo de revisão bibliográfica foram utilizadas bases eletrônicas de dados como *PubMed*, *NCBI*, *SciFinder*, *SciElo* e *Web of Science*. A pesquisa foi realizada por meio de artigos publicados nos últimos 22 anos que envolveram estudos clínicos relacionados ao uso de P-CABs e IBPs no tratamento de doenças ácido-relacionadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO: A classe terapêutica dos IBPs apresenta falha terapêutica, em especial na completa remissão dos sintomas noturnos e no alívio da pirose. Tal deficiência é advinda especialmente das propriedades químicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas características das moléculas da classe. Os P-CABs apresentam um mecanismo de ação inovador, além de características químicas e farmacológicas bem distintas dos IBPs, o que por sua vez proporciona um rápido alívio dos sintomas e um sucesso terapêutico considerável, inclusive em pacientes refratários.

CONCLUSÃO: Os P-CABs têm potencial para serem considerados como o futuro do manejo clínico das doenças ácido-relacionadas por apresentarem uma eficácia clínica maior que a classe dos IBPs. Todavia, estudos de segurança a longo prazo devem ser conduzidos para garantir que o uso prolongado dessa classe não seja nocivo.

Palavras-chave: Doenças ácido-relacionadas, DRGE, P-CABs e IBPs.

1. INTRODUÇÃO

A função do trato gastrintestinal (TDI) é a de digerir e absorver os nutrientes. O sistema digestivo humano é dividido em TDI superior (boca, esôfago, estômago, duodeno, jejuno e íleo) e inferior (côlon, reto e ânus) além dos órgãos acessórios (dentes, língua, glândulas salivares, vesícula biliar e pâncreas) (Figura 1) (GREENWOOD-VAN MEERVELD; JOHNSON; GRUNDY, 2017).

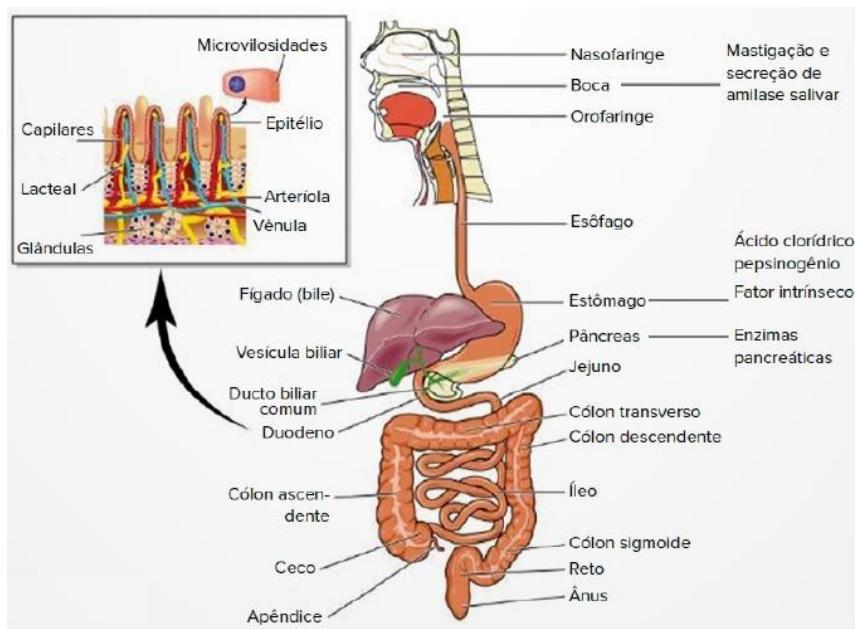


Figura 1 – Sistema digestivo humano. Fonte: MAGALHÃES, 2020.

No estômago ocorre a liberação de ácido gástrico (ácido clorídrico), fator intrínseco, pepsinogênio e hormônios (gastrina, histamina, serotonina e somatostatina) que juntos proporcionam o processo de digestão, ou seja, a quebra dos alimentos em porções menores por ação enzimática (GREENWOOD-VAN MEERVELD; JOHNSON; GRUNDY, 2017).

Ainda, o estômago também é um órgão responsável pela absorção de alguns nutrientes, em especial as proteínas (GREENWOOD-VAN MEERVELD; JOHNSON; GRUNDY, 2017).

Dando continuidade no processo digestivo, a maior parte da digestão e da absorção intestinal de alimentos e eletrólitos ocorre no duodeno, jejunum e íleo, pela ação de enzimas digestivas produzidas nas vilosidades do intestino delgado. A ação enzimática de diversas enzimas produzidas tanto internamente como externamente (no caso da bile

e da amilase pancreática, por exemplo), bem como a presença de uma grande superfície de contato (devido a presença das vilosidades) são os atributos que conferem a capacidade do intestino delgado de ser o órgão com maior porcentagem de digestão e absorção, culminando com uma importância significativa para o processo digestivo como um todo (Figura 2) (GREENWOOD-VAN MEERVELD; JOHNSON; GRUNDY, 2017).

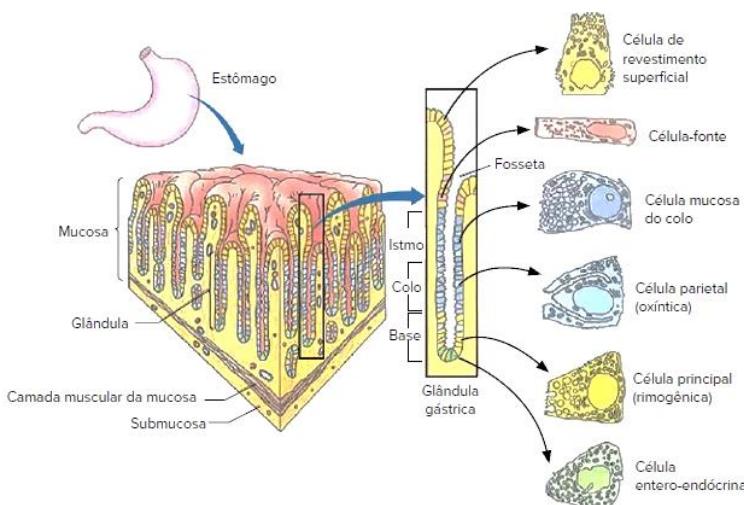


Figura 2 – Composição celular do corpo gástrico e suas respectivas glândulas. Fonte: adaptado de MAGALHÃES, 2020.

No contexto de ação enzimática, existem dois mecanismos celulares que modulam a secreção de ácido gástrico nas células parietais: o transporte de íons pela membrana celular por meio da bomba de prótons H+K+ATPase, onde a enzima H+K+ATPase faz o transporte transmembrana dos íons H+, e o controle da membrana apical na condução dos íons potássio (K+) e cloreto (Cl-) para a formação e secreção do ácido clorídrico (Figura 3) (MORSCHEL; MAFRA; EDUARDO, 2018; NGUYEN et al., 2004).

Portanto, o processo fisiológico final na via de secreção ácida é a estimulação da bomba de prótons H+K+ATPase para secretar íons hidrogênio na luz gástrica em troca de K+. Tal procedimento é regulado e modulado por sinalizadores como gastrina, histamina e Acetyl-CoA (Figura 3) (ZATERKA et al., 2019).

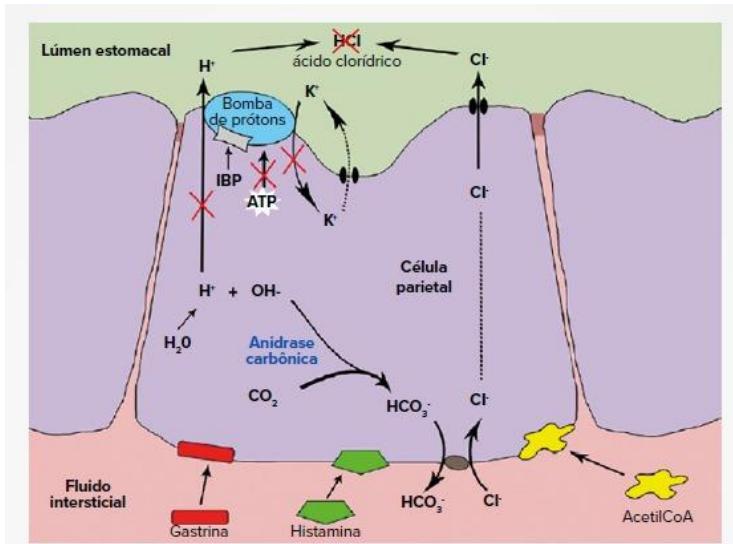


Figura 3 – Mecanismo de ação dos inibidores de bomba de prótons nas células parietais. Adaptado de MORSCHEL, 2018.

No cenário não fisiológico da produção do ácido estomacal surgem as doenças relacionadas ao ácido. Elas são consideradas como “as doenças dos milhões”, uma vez que a recorrência e a prevalência dos casos clínicos, considerando o contexto mundial e o brasileiro é consideravelmente elevada, ou seja, dada sua relevância e importância na questão da saúde populacional, as doenças ácido-pépticas têm sido foco de grandes investimentos em estudos e inovações no passado recente, ocupando um cenário de destaque na área de pesquisa e desenvolvimento da indústria farmacêutica (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA et al., 2011).

Analizando a fisiologia do TGI, as doenças-pépticas envolvem uma variedade de distúrbios que podem afetar o esôfago (esofagite erosiva [EE] e o refluxo gastroesofágico), o estômago (úlcera gástrica [UG]) e o duodeno (úlcera duodenal [UD]), tendo a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) como representante de mais da metade das doenças relacionadas ao ácido estomacal. A DRGE é a condição que se desenvolve quando o conteúdo do estômago retorna ao esôfago e provoca sintomas desagradáveis e/ou complicações fisiológicas ao indivíduo (CHINZON et al., 2020).

Fisiopatologicamente, o refluxo de ácido clorídrico para vias superiores (sintomatologia principal da DRGE) pode ocorrer por resultado de uma válvula defeituosa (o esfíncter esofágico inferior) na junção esofagogástrica (JEG). Tal distúrbio fisiológico pode ser consequência de alguma alteração genética ou adquirida ao longo

da vida. Um bom exemplo desse fenômeno é a gravidez, que pode levar a um processo de elevação da pressão transdiafrágmatica, superando o gradiente de pressão do esfíncter, ou seja, culminando com a “escapada” do ácido no sentido reverso, saindo do estômago e atingindo porções superiores do TGI, como o esôfago e até mesmo a boca (HERREGODS; BREDENOORD; SMOUT, 2015).

Nessa conjuntura, são considerados fatores de risco e comorbidades para a DRGE: obesidade, dietas com alto teor de gorduras, alto consumo de álcool, tabagismo, tratamentos medicamentosos específicos, gravidez, diabetes mellitus, hérnia de hiato, transtorno de humor/ansiedade, infecção por *H. pylori*, síndrome do intestino irritável, entre outros (Figura 4) (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA et al., 2011; HERREGODS; BREDENOORD; SMOUT, 2015).

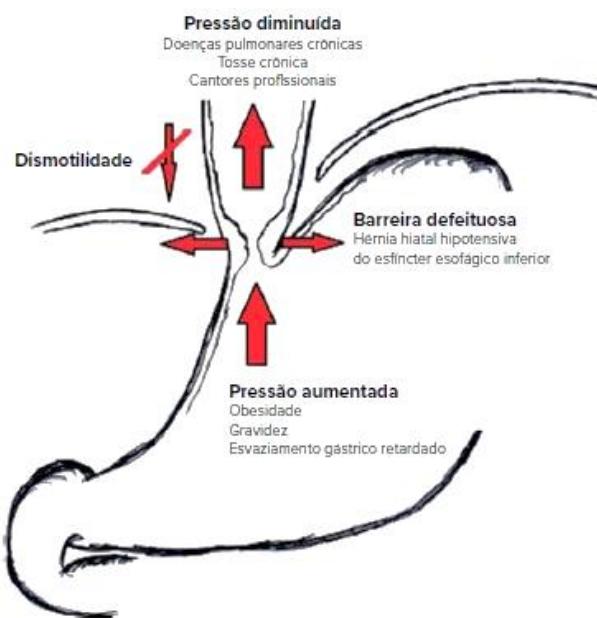


Figura 4 – Patogênese da doença do refluxo gastroesofágico. Fonte: adaptado de MENEZES et al., 2017.

Explorando a DRGE, infere-se que ela compromete a qualidade de vida dos pacientes, apresentando uma incidência no Brasil de 12%, com uma prevalência que varia entre 7,3 e 20%, correspondendo a aproximadamente 20 milhões de indivíduos portadores da afecção. (CHINZON et al., 2020; HENRY MACA, 2014).

Considerando o exposto acima, os sintomas da DRGE podem ser divididos em típicos e atípicos, sendo os primeiros relacionados à pirose retroesternal (popularmente conhecida como azia) e à regurgitação do conteúdo estomacal. Por outro lado, os sintomas atípicos são aqueles relacionados a dor torácica, complicações respiratórias (asma, por exemplo), sintomas extraesofágicos, distúrbios do sono, entre outros. Ou seja, devido à vasta sintomatologia (características da doença), muitas vezes o paciente portador da DRGE demora certo tempo a receber seu diagnóstico correto e pode ter seu quadro clínico agravado (BADILLO; DAWN, 2014; PRADO et al., 2010).

Os pacientes com DRGE podem desenvolver dois tipos de esofagite: a doença do refluxo não erosiva (DRNE), que, na maioria dos casos, os pacientes não desenvolvem lesões esofágicas, e a esofagite erosiva (EE), caracterizada por lesões da mucosa e sintomas de refluxo (como pirose e regurgitação). Os principais objetivos do tratamento da EE são: aliviar os sintomas, curar e manter a remissão da EE, prevenir complicações e melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde (ASHIDA et al., 2016). Na EE, a endoscopia fornece informações sobre a gravidade da lesão da mucosa segundo o sistema de classificação de Los Angeles (LA), que varia de grau A (leve) a grau D (grave) (XIAO et al., 2020).

Além da DRGE, outra afecção relacionada à ação do ácido de modo não fisiológico no organismo são as úlceras pépticas, classificadas como gástricas (UG, localizadas no estômago) ou duodenais (UD, localizadas no intestino) (SVERDÉN et al., 2019)..

As úlceras pépticas ocorrem quando há ruptura da mucosa, causando lesão no tecido do estômago e/ou do duodeno, como resultado do desequilíbrio entre os fatores protetores da mucosa (bicarbonato, fluxo sanguíneo, prostaglandinas e muco) e os fatores que danificam a mucosa (*H. pylori*, ácido gástrico, pepsina e anti-inflamatórios não esteroides (AINE)) (Figura 5) (SVERDÉN et al., 2019).

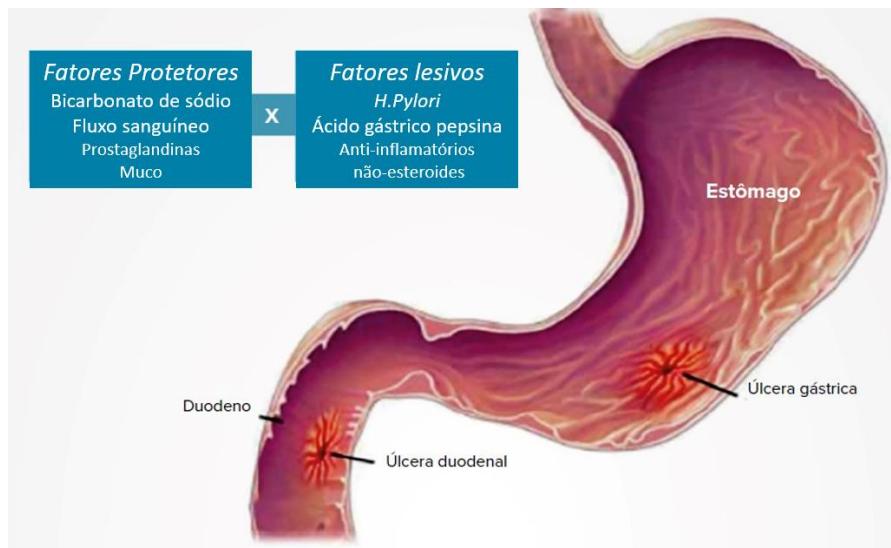


Figura 5 – Patogênese da úlcera péptica. Fonte: adaptado de SVERDÉN et al., 2019.

Os sinais e sintomas apresentados na UG e UD são semelhantes e inespecíficos, como dor epigástrica ou retroesternal, saciedade precoce, náuseas, distensão abdominal, arrotos ou dor pós-prandial. Os pacientes podem ser tanto assintomáticos ou até apresentarem uma complicação. Ainda há casos de pacientes que encontram as úlceras durante a realização de endoscopias feitas por outros motivos (SVERDÉN et al., 2019).

Pacientes com sintomas sugestivos de úlcera péptica e menores de 60 anos podem ser investigados e tratados para *H. pylori* (teste respiratório de ureia, teste de antígeno fecal ou sorologia). O correto tratamento da úlcera péptica é importante para prevenir sangramento gastrintestinal agudo. A estratégia do tratamento é minimizar a lesão à mucosa gastrintestinal agindo na secreção de ácido, controlando os sintomas (MIWA et al., 2017).

O diagnóstico das doenças ácido-relacionadas é feito com anamnese e os sintomas típicos e atípicos devem ser avaliados em termo de duração, intensidade, frequência, fatores precipitantes relevância, padrão de evolução e impacto na qualidade de vida do paciente (MENEZES; HERBELLA, 2017).

O Consenso de Lyon classificou os resultados dos exames diagnósticos para DRGE em conclusivos, contrários ou inconclusivos. Quando a história clínica e a resposta à

terapia não são suficientes para o diagnóstico conclusivo da DRGE, os achados da endoscopia digestiva alta (EDA), da pHmetria e da manometria de alta resolução auxiliam no diagnóstico (Figura 6) (PRAKASH GYAWALI et al., 2018).



Figura 6 – Interpretação dos resultados dos testes de esôfago na DRGE. Fonte: adaptado de GYAWALI et al., 2018.

Considerando a evolução terapêutica no tratamento para as doenças relacionadas ao ácido, existe um histórico de aperfeiçoamento das técnicas e práticas clínicas ao longo dos anos, sendo as principais classes de medicamentos comumente utilizadas até o momento (SCARPIGNATO et al., 2020):

1) Antiácidos – possuem um mecanismo de ação que consiste em um aumento rápido do pH do conteúdo intraesofágico, neutralizando o ácido gástrico que pode refluir. Consistem em uma classe de medicamentos indicados para a pirose ocasional leve. Existem poucos estudos clínicos avaliando a eficácia dos antiácidos para o tratamento da DRGE ou para a cura e remissão da esofagite. Como limitações do seu uso, pode-se listar: a necessidade de doses frequentes, efeitos adversos (EA) gastrintestinais (diarreia com antiácidos contendo magnésio e constipação com antiácidos contendo cálcio e alumínio) e a interação medicamentosa com fluoroquinolonas, tetraciclina e sulfato ferroso. Foi a primeira classe terapêutica descoberta e utilizada por volta dos anos 1950, tendo como principais representantes: hidróxido de magnésio e bicarbonato de sódio (CHINZON et al., 2020; FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA et al., 2011; PRADO et al., 2010; SCARPIGNATO et al., 2020; ZATERKA et al., 2019).

2) Antagonistas do receptor de histamina-2 (H2RA) – possuem um mecanismo de ação ditado pelo antagonismo competitivo no receptor H2 das células parietais do estômago, ou seja, sua ação culmina na redução da produção de ácido clorídrico pelas células parietais. Todavia, esse antagonismo não garante uma completa remissão da produção de ácido, pois ela pode ser mantida por meio da ligação de acetilcolina ao receptor colinérgico M3 (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA et al., 2011; ZATERKA et al., 2019). Estudos clínicos randomizados demonstram que H2RA tem benefícios superiores ao placebo no controle dos sintomas da DRGE, com taxa de resposta entre 60-70%, porém a taxa de cura da EE em 13 semanas é inferior à classe dos inibidores de bomba de prótons (IBPs). Ainda, é possível desenvolver tolerância ao uso prolongado dessa classe terapêutica (CHEY; RUBENSTEIN, 2009).

Foram descobertos e utilizados a partir dos anos 1970, tendo como principais representantes da classe: ranitidina, cimetidina, famotidina e nizatidina (SCARPIGNATO; HUNT, 2015) .

3) Agentes prócinéticos – possuem um mecanismo de ação responsável por acelerar o esvaziamento gástrico e fortalecer o esfíncter esofágico. Podem ser usados como terapia adjuvante ou alternativa para o tratamento da DRGE, uma vez que fornecem alívio dos sintomas, mas não curam a EE. É representada primordialmente pela domperidona, conhecida por diminuir a frequência do refluxo pós-prandial e tratar a regurgitação e o vômito. São considerados principais representantes da classe: domperidona e bromoprida (CHINZON et al., 2020; FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA et al., 2011; PRADO et al., 2010; ZATERKA et al., 2019).

4) Agentes citoprotetores – constituem uma classe terapêutica que tem por objetivo aumentar a proteção da mucosa gástrica, proporcionando uma proteção física à ação do ácido na parede estomacal, representado pelos sais de bismuto (subcitrato, citrato, salicilato, etc.) e sucralfato (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA et al., 2011).

5) Inibidores de bomba de prótons (IBPs): os IBPs tradicionais são os bezimidazóis com meia-vida de aproximadamente de 2 horas. Essa classe de medicamentos inibe as bombas de prótons ($H+K+ATPase$) ativas na membrana da

célula parietal, reduzindo a secreção de ácido gástrico. Como a ligação com as bombas de secreção de ácido é irreversível (ligação covalente), o tempo de ação acaba sendo muito maior que aquela advinda do uso dos H2RA, por exemplo (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA et al., 2011; 2013; ZATERKA et al., 2019). Os IBPs mais comuns são: omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol e dexlansoprazol (HENRY MACA, 2014; VIEIRA; BORJA, 2019). Em estudos de curto prazo os IBPs mostraram segurança e boa tolerabilidade, sendo os EA mais comuns: diarreia, náuseas, dor abdominal e cefaleia. Ainda, há outros estudos que comprovam a superioridade clínica dos IBPs em relação a classe dos antagonistas do receptor de histamina tipo 2 (SCARPIGNATO et al., 2020; WANG et al., 2013). Foi a penúltima classe terapêutica a ser descoberta e utilizada clinicamente a primeira vez por volta dos anos 1980 (SCARPIGNATO; HUNT, 2015).

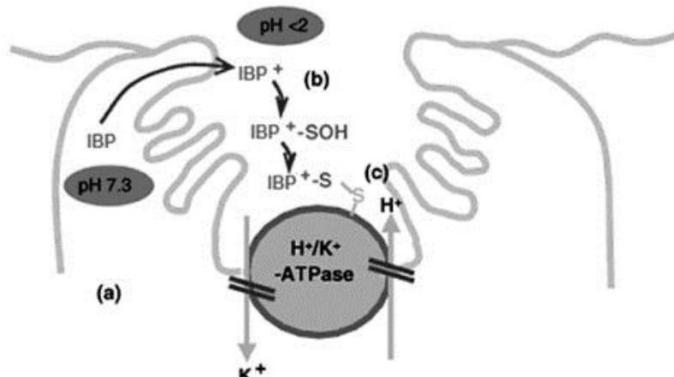


Figura 7 – Ilustração esquemática da ativação da pró-droga no canalículo da célula parietal, seguido da inibição irreversível da bomba $H+K+$ ATPase pelo IBP ativo. (a) O IBP passa da corrente sanguínea para os canalículos da célula parietal (b) Ocorre a protonação do IBP. (c) Acontece a modificação de estrutura química do IBP para um derivado sulfonamida e posterior ligação com a bomba $H+K+$ ATPase. Fonte adaptado de PAZ et al, 2008.

2.OBJETIVOS

O trabalho tem como objetivo explicar de forma breve a fisiopatologia das doenças ácido-relacionadas, destacando seus principais sintomas, causas, fatores de risco e os procedimentos de diagnóstico recomendados. Ainda, tem por objetivo elucidar a importância das doenças ácido-pépticas no âmbito da saúde mundial e brasileira, exibindo a evolução farmacológica que foi realizada ao longo dos anos na tentativa de controle dos sintomas e melhorias na saúde dos pacientes.

Ademais, apresentar e discutir as diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos P-CABs (bloqueadores de ácido competitivos de potássio - tendo a vonoprazana como representante da classe) em comparação com os IBPs, a fim de compreender quais serão os impactos que essas propriedades terão no manejo das doenças relacionadas ao ácido, evidenciando o controle e a remissão dos sintomas advindos do quadro clínico nos pacientes.

Por fim, pretende-se realizar análise comparativa dos P-CABs *versus* IBPs, por meio de estudos clínicos recentes, elucidando quais são as melhorias clínicas e inovações tecnológicas advindas dessa nova classe química de compostos.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia deste trabalho consiste na revisão da literatura, por meio da busca ativa de artigos e estudos científicos dos últimos 22 anos (de 2000 a 2022) nas bases de dados PubMed, NCBI, SciFinder, SciElo, Web of Science e outras que venham a apresentar dados relevantes. Para isso, foram utilizadas as seguintes palavras chave e suas associações: doenças ácido-relacionadas, doenças ácido-pépticas, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), úlceras, esofagites, estudos clínicos, P-CABs, inibidores de bomba de prótons (IBPs) e vonoprazana, bem como os correspondentes em inglês: *acid-related diseases, peptic acid diseases, gastroesophageal reflux disease (GERD), ulcers, esophagitis, clinical studies, P-CABs, proton pump inhibitors (PPIs)* e *vonoprazan*.

Outras fontes confiáveis, incluindo-se os *websites* de sociedades médicas e agências de vigilância internacionais, foram consultadas.

Foram incluídos os artigos que obedecerem aos seguintes critérios:

- Publicações em português ou inglês;
- Publicações cujo conteúdo esteja em conformidade aos objetivos deste trabalho;
- Publicações liberadas ao acesso público e/ou vinculadas a instituições de ensino, bem como revistas e jornais científicos renomados mundialmente;
- Publicações a partir dos anos 2000 ou anteriores, caso sejam de grande relevância ao trabalho.

Por sua vez, aqueles artigos que não estavam de acordo com os critérios acima, ou não tinham relação com as doenças ácido-relacionadas, seu manejo clínico e as classes terapêuticas envolvidas no tratamento, foram excluídos.

4. RESULTADOS

4.1 Doenças ácido-relacionadas: terapêutica

Desde o ano de 1977, ano do lançamento da cimetidina (primeiro fármaco destinado ao controle dos sintomas, da classe dos antagonistas H2), as principais indústrias farmacêuticas mundiais (Abbott, Takeda, Janssen, Merck, entre outras) despendem grandes investimentos financeiros nas áreas de pesquisa e desenvolvimento relacionados ao tema. Assim, desde 1977 até 2019 foram lançados 11 novos fármacos, de diferentes classes terapêuticas, com o objetivo central de revolucionar o mercado das doenças ácido-pépticas (SCARPIGNATO et al., 2020).

Analizando o apontado acima, amplamente utilizados e estruturados como tratamento de preferência para as doenças ácido-relacionadas, os IBPs vêm sendo o destaque ao combate dos sintomas e melhoria da qualidade de vida dos pacientes, principalmente no tratamento da DRGE (PERRY et al., 2020). Devido a esse longo período de estabelecimento no mercado das doenças ácido-pépticas, os IBPs são facilmente encontrados nas farmácias e comumente utilizados sem prescrição médica, dando destaque aos produtos genéricos, que detém grande maioria do mercado. Em geral, a posologia dos IBPs é de até duas vezes ao dia, podendo ou não, dependendo da molécula, ser utilizado independentemente das refeições (BRAGA; SILVA; ADAMS, 2011).

O uso de IBPs é eficaz para o tratamento da DRGE sintomática e suas complicações, como a EE (CHINZON et al., 2020; PRADO et al., 2010). Entretanto, em várias situações clínicas o resultado desse tratamento é subótimo, podendo levar a falha terapêutica (BRULEY DES VARANNES; CORON; GALMICHE, 2010; SCARPIGNATO; HUNT, 2015; YANG et al., 2018). Uma análise do tratamento com IBPs mostrou que um em cada quatro pacientes que usaram IBP não está satisfeito com o tratamento, havendo necessidade de administrar o IBP duas vezes ao dia. Adicionalmente, em mais de 40% dos pacientes houve necessidade associar a terapia

com o IBP outros medicamentos para a controle dos sintomas das doenças ácido-relacionadas (CHEY; RUBENSTEIN, 2009).

a) Meia-vida curta dos IBPs

A classe dos IBPs possui um mecanismo de ação que proporciona uma ligação covalente (irreversível) nas bombas de ácido secretoras ($H+K+ATPase$) ativas das células parietais da mucosa intestinal (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA et al., 2011). Como a maioria dos IBPs que possuem revestimento entérico tradicional tem meia-vida curta (1 a 2 horas), as bombas que forem fisiologicamente produzidas e ativadas após a eliminação da molécula da circulação (ou em concentrações baixas que acabam não surtindo efeito farmacológico) vão passar a produzir ácido normalmente. Uma dose de IBP tem a capacidade de inibir de 70 a 80% das bombas ativas em indivíduos saudáveis (BRULEY DES VARANNES; CORON; GALMICHE, 2010). Portanto, uma única dose de IBP não inibe a secreção de ácido ao longo das 24 horas do dia de maneira completa. Algumas situações de remissão dos sintomas das afecções gástricas, como na cura da EE, necessitam da supressão contínua da produção de ácido gástrico para evitar a recidiva dos sintomas (SCARPIGNATO et al., 2020; YUAN; HUNT, 2009).

b) Sintomas noturnos

Os sintomas noturnos são comuns entre os pacientes com DRGE em terapia com IBPs, apresentando dados de até metade dos pacientes sem alívio da pirose noturna (considerando tratamento com administração uma vez ao dia). Os sintomas noturnos podem ser moderados, graves ou muito graves em 70% dos pacientes, o que culmina com a necessidade de associação medicamentosa para um tratamento mais eficaz. Os sintomas noturnos também interferem na qualidade de vida dos pacientes (BRULEY DES VARANNES; CORON; GALMICHE, 2010; SHIN et al., 2011; YUAN; HUNT, 2009). Um estudo com 1000 adultos (com pirose pelo menos duas vezes na semana) demonstrou que os sintomas noturnos estavam presentes em 79% dos casos; destes, 75% apresentavam sintomas que interferiram no sono, 63% tinham comprometimento da capacidade de dormir bem e 40% enfrentaram dificuldades de realizar as atividades diárias (SHAKER, 2003). A duração da ação inferior a 24 horas é outro fator limitante da garantia da eficácia dos IBPs no controle dos sintomas

noturnos da DRGE (CHINZON et al., 2020).

Para exemplificar o que foi apresentado acima, de acordo com um estudo clínico realizado para aferir o controle do pH intragástrico na terapia com IBPs (administrados uma vez ao dia) em 26 voluntários saudáveis e negativos para *H. pylori*, foi constatado que durante o período noturno (21h00 às 05h00, aproximadamente) em que o paciente está dormindo, o pH gástrico cai consideravelmente, o que leva ao aparecimento dos sintomas noturnos advindos dessa condição (KATZ; SCHEIMAN; BARKUN, 2006). Por outro lado, durante o período diurno, há um maior controle da produção ácida devido a ação terapêutica dos IBPs (Figura 7) (KATZ; SCHEIMAN; BARKUN, 2006).

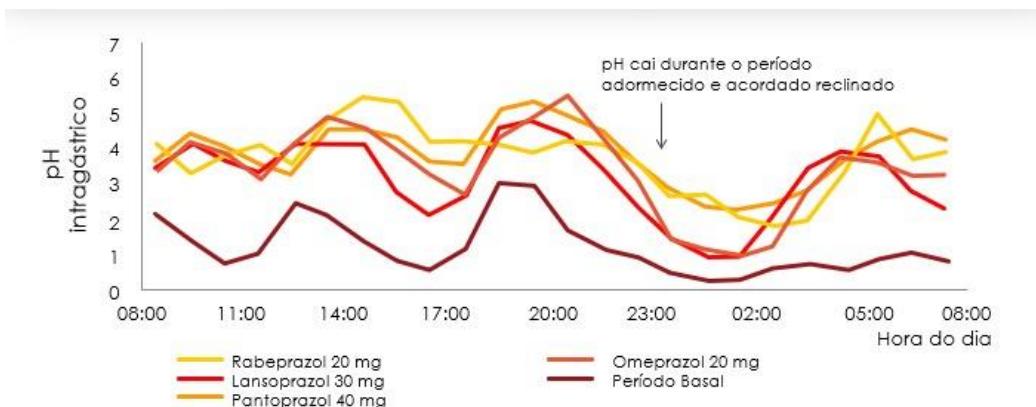


Figura 7 – pH intragástrico ao longo do tempo com terapia de IBP uma vez ao dia em voluntários saudáveis e negativos para *H. pylori*, no dia 7. *Fonte adaptado de KATZ; SCHEIMAN; BARKUN, 2006.*

c) Razão do tempo de retenção de pH 4

Estudos de farmacodinâmica permitem avaliar o efeito inibidor de secreção de ácido dos IBPs pela medida de alterações dos valores de pH gástrico e esofágico, ao longo de 24 horas no estado estacionário, durante o período de tratamento. Essas alterações são medidas como a porcentagem de tempo que o pH foi maior ou igual a 4, referido como a razão do tempo de retenção de pH 4 (HTR4 – *holding time ratio*). A persistência dos sintomas da EE durante o tratamento com IBPs, por exemplo, ocorre por inibição insuficiente da produção do ácido gástrico, ou seja, o HTR4 não se mantém elevado durante as 24 horas do tratamento (IWAKIRI et al., 2017). Em um estudo clínico realizado para aferir o HTR4 do tratamento com IBPs, no primeiro dia de tratamento com

esomeprazol, a média (e desvio-padrão) de 24 horas de HTR pH ≥ 4 foi de 23,9% ($\pm 16,9\%$), enquanto os valores correspondentes ao sétimo dia de tratamento foram de 61,2% ($\pm 17,1\%$). Tais dados evidenciam que, mesmo em terapia contínua com IBPs, em aproximadamente 40% das 24 horas diárias, o organismo do paciente permanece com pH ácido, no esôfago e estômago (pH ≤ 4) (SAKURAI et al., 2015).

d) Alívio da pirose

Os principais objetivos do tratamento da DRGE são alívio dos sintomas, cura da EE, prevenção de recorrências, complicações em melhora da qualidade de vida dos pacientes (ASHIDA et al., 2016, 2018). Considerando a meia-vida curta dos IBPs que incapacita a ação dessa classe terapêutica por 24 horas após uma administração única, há a possibilidade de ocorrer limitação da sua eficácia na velocidade da cura da EE e úlceras pépticas, bem como na prevenção da doença gástrica secundária causada pelo tratamento com AINE. A cura das lesões ácido-pépticas no TGI está diretamente relacionada ao grau e duração da supressão ácida, além da duração do tratamento em si (KATZKA; KAHRILAS, 2020).

Analizando as informações acima apresentadas, é possível inferir que os IBPs trouxeram muitos benefícios para o tratamento da DRGE e das úlceras pépticas, incluindo os casos secundários a afecções pépticas vinculadas ao tratamento com AINE e a infecção por *H.pylori*. Por isso, são considerados como atual padrão-ouro de tratamento e possuem grande sucesso terapêutico para a maioria dos casos. Todavia algumas deficiências e limitações dos IBPs acabam interferindo no desfecho adequado do tratamento, culminando com o aparecimento de necessidades não atendidas, decorrentes de suas propriedades químicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas, tais como:

- Necessita de um ambiente ácido para conseguirem ter ação farmacológica (são pró-fármacos) (MARTINUCCI et al., 2017);
- Início de efeito lento e cumulativo (MARTINUCCI et al., 2017);
- A meia-vida plasmática é curta (60-90 minutos), não atuando à noite e propiciando o aparecimento de sintomas noturnos (MARTINUCCI et al., 2017), sendo que 25% dos pacientes com DRGE continuam com sintoma noturnos e necessitam de oportunidade para melhoria de tratamento (ZHENG, 2009);
- O polimorfismo do citocromo P450 (CYP2C19), principal enzima responsável pelo

seu metabolismo, interfere na inibição do ácido gástrico, diminuindo o pH, e, consequentemente, os efeitos terapêuticos que desejam ser obtidos com o tratamento com IBPs. (JAQUELINE CAVALCANTI DE ALBUQUERQUE RATIER; EMILIO PIZZICHINI, 2011; MARTINUCCI et al., 2017).

- Limitada taxa de cicatrização e resposta ao tratamento de EE severas. Estudos apontam que em até 15% dos pacientes com EE possuem falha terapêutica com os IBPs em atingir a completa cicatrização e em até 40% não têm a total remissão dos sintomas (CHEY; RUBENSTEIN, 2009).

4.2 P-CABs: bloqueadores de ácido competitivos de potássio

a) Histórico

Desenvolvido há mais de 30 anos, a imidazopiridina (Figura 8A, SHC28080) foi o primeiro composto a ser representante dessa nova classe terapêutica, demonstrando ser um inibidor competitivo de K⁺ puro da bomba de prótons gástrica. Apesar de apresentar uma ação inibidora eficiente da produção do ácido gástrico e um acúmulo seletivo no compartimento secretor de ácido das células parietais, nunca chegou a ser uma molécula comercializada devido à sua alta hepatotoxicidade (ABE et al., 2018; SAVARINO et al., 2016). Posteriormente, outros compostos semelhantes foram sintetizados e avaliados, como a linaprazana (AZD0865 – Figura 8A), um derivado imidazopiridina, e a revaprazana (Figura 8A), um derivado pirimídico. No entanto, apesar de uma boa atividade inibitória ácida, o uso desses compostos foi limitado por suas rápidas taxas de dissociação dentro da bomba de prótons, culminando com uma curta duração da inibição ácida. Além disso, a linaprazana foi responsável por um controle incompleto da secreção de ácido gástrico ao longo de 24 horas, particularmente à noite, quando administrados uma vez ao dia (SAVARINO et al., 2016; SCOTT; MARCUS; SACHS, 2016).

Posto isso, no ano de 2014, a Takeda Pharmaceutical Company Limited desenvolveu um novo e potente composto: a vonoprazana (VPZ), apresentando uma estrutura química diferente dos anteriores, com o objetivo de superar as deficiências farmacológicas e farmacocinéticas dos exemplares já presentes no mercado (Figura 8B) (GARNOCK-JONES, 2015; SAVARINO et al., 2016; SCOTT; MARCUS; SACHS, 2016).

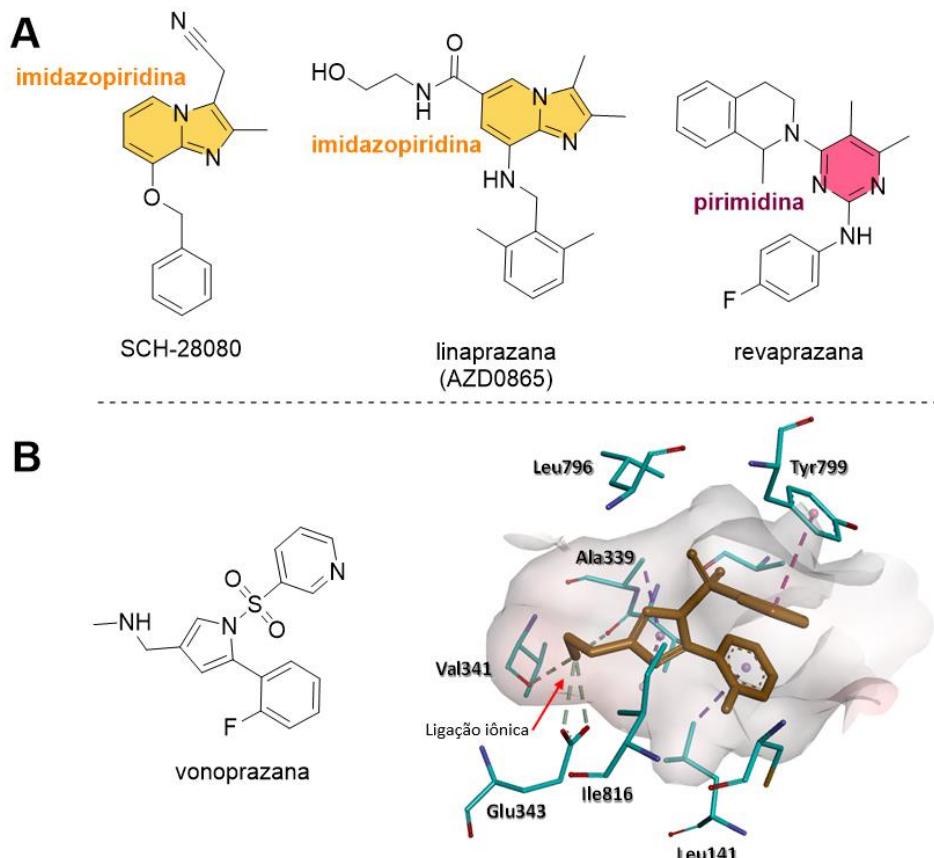


Figura 8: Estruturas químicas de representantes da classe dos P-CABs (parte A). Estrutura química e interação fármaco-receptor da vonoprazana com a enzima H⁺K⁺-ATPase levando a formação de uma proteína de código PDB: 5YLU (parte B). Fonte: adaptado de ABE et al., 2018.

b) Propriedades farmacocinéticas

Os P-CABs são bases fortes com um pKa mais elevado que o dos IBPs e, consequentemente, estão altamente concentrados nos canalículos secretores de ácido das células parietais do estômago. Quando expostos ao ambiente ácido (do estômago), os P-CABs são imediatamente protonados, se ligando e inibindo o sítio de ação do K⁺ da bomba protônica (através de ligações iônicas – reversíveis – representadas na ponta da seta vermelha da figura 8B, entre o nitrogênio da cadeia lateral da VPZ e grupamentos do aminoácido Glu343 presentes no sítio ativo da enzima). Ao contrário dos IBPs, não necessitam de rearranjo molecular em condições ácidas, indicando que são mais estáveis e não estão sujeitos à degradação em pH ácido no estômago. Portanto, os P-CABs não são considerados pró-fármacos e podem ser administrados por via oral sem a necessidade de formulações gastroprotetoras (SAKURAI et al., 2015).

Os P-CABs também atingem rapidamente concentrações plasmáticas máximas após administração oral, o que por sua vez leva a um efeito terapêutico mais rápido ao paciente. O controle sobre o pH gástrico é mais estável durante o período de 24 horas do que com os IBPs, uma vez que a duração do efeito antissecrator está relacionado à meia-vida plasmática (ASHIDA et al., 2016, 2018; IWAKIRI et al., 2017; MIWA et al., 2017; OSHIMA et al., 2019; SAKURAI et al., 2015; SUGANO, 2018; YANG et al., 2018) .

Foi demonstrado, por meio de estudos clínicos, que os fármacos dessa nova classe inibem a desfosforilação da bomba de prótons estimulada por K⁺ por um deslocamento competitivo com o íon potássio da bomba de prótons fosforilada, sendo capaz de inativar uma bomba e deslocar-se para inativar outras bombas, em um mecanismo de “liga e desliga” (ligação não covalente). Esse mecanismo de ação (o qual será melhor explicado posteriormente) permite que os P-CABs bloqueiem rapidamente a secreção de ácido pelas bomba H⁺K⁺ATPase, resultando em uma rápida elevação do pH gástrico, atingindo níveis mais altos do que aqueles obtidos com o tratamento com IBPs. (ASHIDA et al., 2016, 2018; IWAKIRI et al., 2017; MIWA et al., 2019; OSHIMA et al., 2019; SAKURAI et al., 2015; SUGANO, 2018; YANG et al., 2018).

Desse modo, os P-CABs apresentam um início de ação mais rápido da inibição ácida, proporcionando um efeito antissecrator completo já desde a sua primeira dose administrada (ASHIDA et al., 2016, 2018; IWAKIRI et al., 2017; MIWA et al., 2017; MIZUNO et al., 2018; SAKURAI et al., 2015; SUGANO, 2018).

Em suma, a classe terapêutica dos P-CABs apresenta as seguintes características:

- Ação imediata, rápido mecanismo de ação e não requer meio ácido para ativação (não são pró-fármacos), conferindo uma eficácia independente da ingestão de alimentos (SAKURAI et al., 2015; WANG et al., 2013);
- Efeito durável com supressão noturna de ácido contínua e sustentada, mantendo o pH > 4 em 75% no período noturno (JENKINS et al., 2015; OSHIMA et al., 2019; SAKURAI et al., 2015);
- Rapidamente absorvido, atingindo a máxima concentração plasmática em até 2h após a administração (OSHIMA et al., 2019). Ademais, os P-CABs possuem altas taxas de acúmulo no meio intracelular e *clearance* lento das células parietais (GEIBEL, 2005; SCOTT et al., 2015).

- Supressão ácida forte e sustentada, lenta dissociação (por tempo prolongado), conferindo uma inibição ácida potente, por 24 horas (MIZUNO et al., 2018; SCARPIGNATO et al., 2020; SCOTT; MARCUS; SACHS, 2016; SUGANO, 2018);
- Perfil de segurança consistente em estudos clínicos (MIWA et al., 2019; SAKURAI et al., 2015, 2017);
- Mecanismo de ação diferenciado, inibindo a secreção ácida da H⁺, K⁺-ATPase de forma competitiva e reversível (ECHIZEN, 2016; JENKINS et al., 2015; SAVARINO et al., 2016; YANG et al., 2018).
- Meia-vida é de até 7,5 - 8 horas, aproximadamente (JENKINS et al., 2015; KAGAMI et al., 2016; MARTINUCCI et al., 2017; SAKURAI et al., 2015).
- Metabolizado principalmente pela CYP3A4, reduzindo as interações medicamentosas e as consequências negativas advindas do polimorfismo da CYP2C19 dos pacientes (SAKURAI et al., 2015, 2017; YANG et al., 2018);
- Promove melhora do quadro clínico dos pacientes em todos os graus de esofagite erosiva, com uma maior potência e eficácia (ASHIDA et al., 2016, 2018; JENKINS et al., 2015; OSHIMA et al., 2019);
- Eleva o pH gástrico > 4 desde as primeiras quatro horas de administração (ECHIZEN, 2016).

Assim, de forma gráfica, é possível inferir que o efeito ácido inibitório dos P-CABs, em comparação aos IBPs acaba sendo mais rápido, superior e sustentado por um maior período de tempo (Figura 9) (SCARPIGNATO et al., 2020).

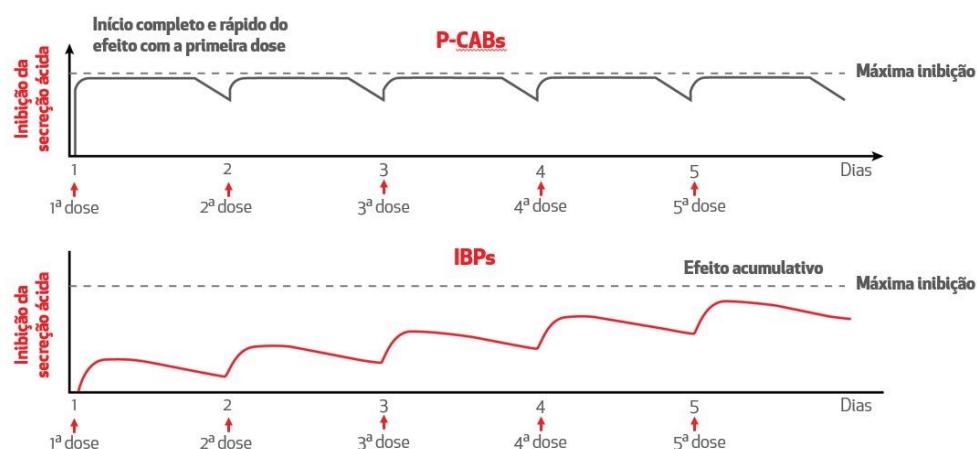


Figura 9: Níveis de inibição da secreção ácida com relação ao número de doses administradas dos P-CABs e dos IBPs. Fonte: adaptado de HUNT; SCARPIGNATO, 2018

c) Mecanismo de ação

Os P-CABs inibem a enzima H⁺, K⁺-ATPase gástrica, porém, diferentemente dos IBPs, a inibição é de forma competitiva e reversível (SAKURAI et al., 2015). Ao atuar diretamente nas bombas de prótons, uma única dose é capaz de inativar diversas bombas ativas e em estado neutro, tendo em vista o seu mecanismo reversível, o que resulta em maior potência e tempo de meia-vida plasmática (SAVARINO et al., 2016; ZATERKA et al., 2019). O acúmulo dos P-CABs e sua lenta eliminação no tecido gástrico tornam seu efeito antissecrator potente e de longa duração, levando a aumento estável e duradouro do pH da luz gástrica ao longo de 24 horas, incluindo o período noturno, permitindo melhor controle dos sintomas (MARTINUCCI et al., 2017; SAKURAI et al., 2015). Em síntese, os P-CABs competem com o K⁺ pela ligação H⁺, K⁺ -ATPase gástrica em suas formas ativas e possivelmente inativas (HORI et al., 2010).

Do ponto de vista da interação fármaco-receptor, os P-CABs atuam de uma forma completamente distintas dos IBPs, fundamentado por uma estrutura química que leva a uma conformação espacial e sítios ativos dentro da molécula em locais diferentes. O sítio de ligação dos P-CABs está diretamente vinculado ao mapa de densidade de elétrons que a molécula (fármaco) possui e os resíduos de aminoácidos presentes na bomba de prótons (H⁺, K⁺ -ATPase - receptor) que os coordenam (ABE et al., 2018).

Nesse aspecto, quando há a interação da molécula de P-CAB com o receptor, há uma conformação especial em forma de duto condutor que tem sua face voltada ao lúmen gástrico e se estende até o sítio de ligação catiónico (o mesmo que se liga o K⁺, por qual o P-CAB compete) dentro da bomba de prótons. Assim, devido a inibição competitiva do P-CAB com o K⁺ por esse sítio ativo, a atividade catalítica da enzima H⁺, K⁺ -ATPase fica comprometida, impedindo que H⁺ seja excretado para o lúmen gástrico (na troca com a entrada do K⁺ para o meio intracelular), levando, consequentemente, a um aumento do pH intragástrico (ABE et al., 2018).

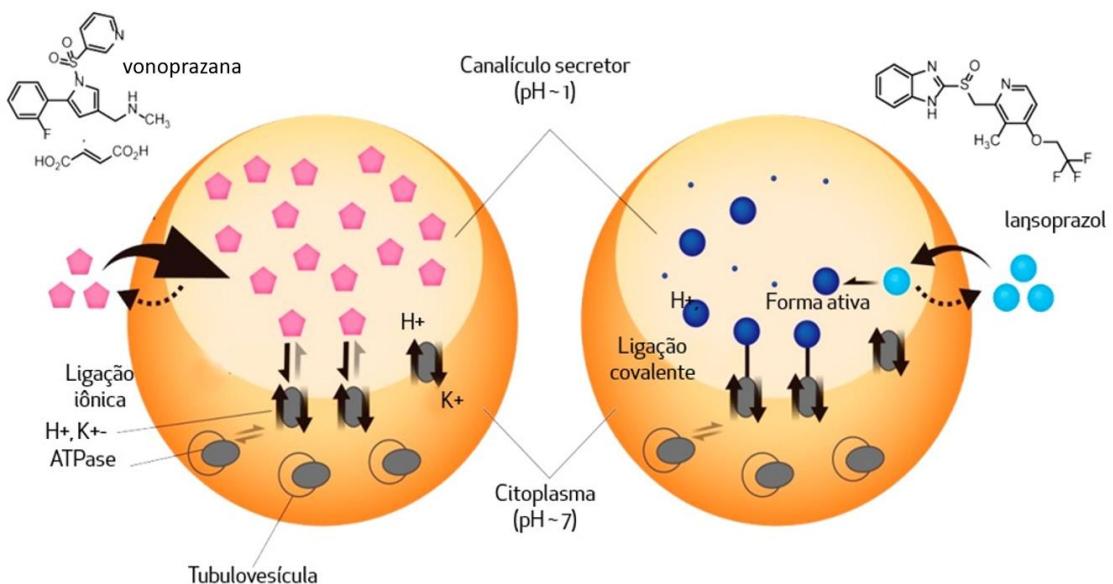


Figura 10: Estrutura química e mecanismo de ação dos P-CABs versus IBPs. Fonte: adaptado de MATSUKAWA; INATOMI; OTAKE, 2015.

d) Estudos clínicos comparativos (P-CABS versus IBPs)

Um dos primeiros e mais renomados estudos clínicos realizados no Japão foi conduzido no ano de 2015, tendo como objetivo principal avaliar a eficácia, a rapidez e a duração dos efeitos inibitórios da VPZ (doses de 20 mg) em comparação com dois IBPs (esomeprazol – doses de 20 mg, e rabeprazol – doses de 10 mg). O estudo foi feito contando com a participação de 20 voluntários japoneses adultos, do sexo masculino, saudáveis e com o genótipo CYP2C19 metabolizador extenso. O estudo foi randomizado, aberto, cruzado de dois períodos, sendo 20 mg de VPZ e 20 mg de esomeprazol ou 10 mg rabeprazol administrados via oral durante 7 dias para os pacientes. O desfecho farmacodinâmico primário foi o de avaliar o pH gástrico ao longo de 24 horas durante os 7 dias, medido como proporção de tempo de pH ≥ 3, ≥ 4 e ≥ 5 (HTR – *holding time ratio*) e pH gástrico médio (SAKURAI et al., 2015).

Os resultados obtidos com o estudo levaram a conclusão de que a VPZ (20 mg) demonstrou um efeito inibidor de ácido gástrico mais rápido e sustentado *versus* esomeprazol (20 mg) e rabeprazol (10 mg), uma vez que, além de ser bem tolerado por quase todos os pacientes, apresentou valores de pH 4 (HTR4 – *holding time ratio*) significativamente maiores que os obtidos com esomeprazol e rabeprazol no dia 1 e no dia 7 do tratamento (Figura 11). Tais resultados, levantaram a possibilidade da VPZ ser um tratamento potencialmente novo (na época) e eficaz para o tratamento das doenças

ácido-relacionadas (Figura 11) (SAKURAI et al., 2015).

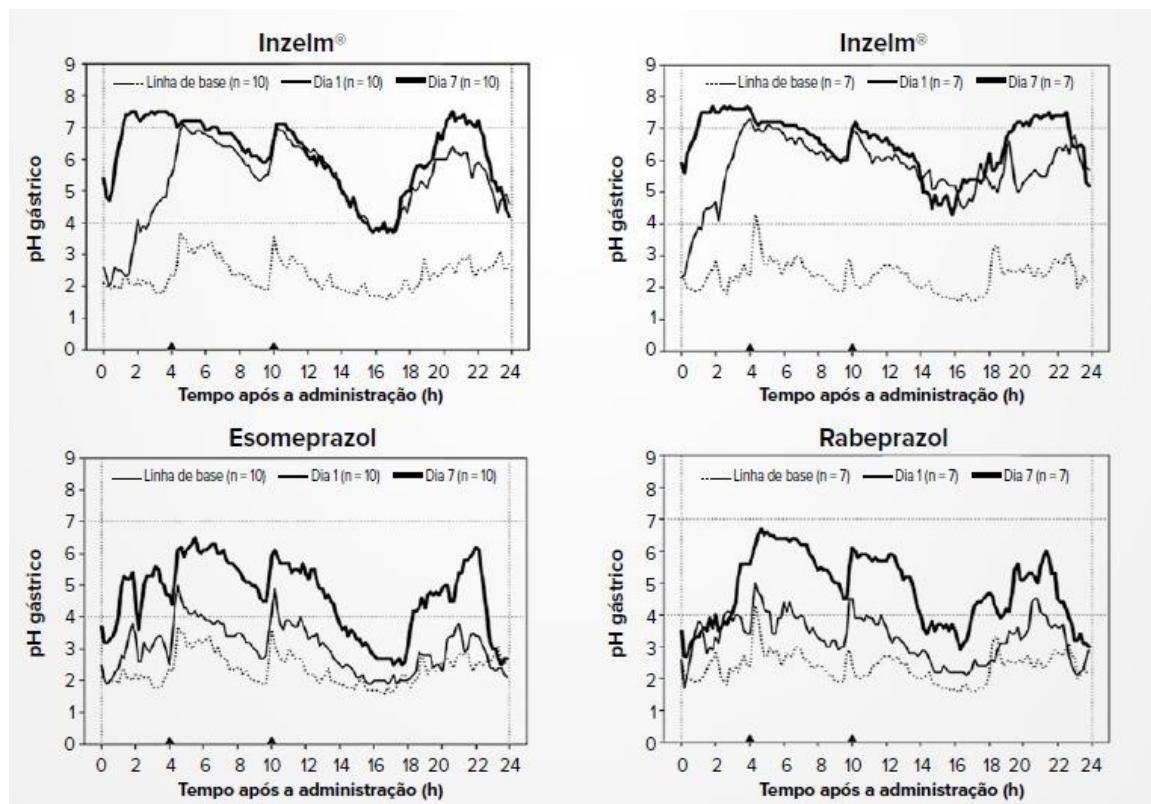


Figura 11: pH intragástrico em 24 horas nos dias 1 e 7 de terapia com VPZ em comparação ao esomeprazol e ao rabeprazol. Fonte: adaptado de SAKURAI et al., 2015

Seguindo a mesma linha de análise comparativa entre P-CABs e IBPs, no ano de 2016 foi conduzido um outro estudo clínico que buscava verificar a não inferioridade do tratamento com VPZ versus o tratamento convencional com lansoprazol, além de verificar a segurança e eficácia a longo prazo como terapia de manutenção, em pacientes com esofagite erosiva (ASHIDA et al., 2016).

O estudo foi comparativo, multicêntrico, randomizado, duplo cego e de grupo paralelo, contando com a participação de 409 indivíduos. Os pacientes com EE (anteriormente confirmada por endoscopia) foram alocados de forma aleatória para receberem 20 mg de VPZ ou 30 mg de lansoprazol uma vez ao dia depois do café da manhã. O desfecho primário foi a proporção de pacientes com EE erosiva curada e confirmada até a 8^a semana de tratamento, sendo que esses indivíduos foram randomizados novamente em um estudo de longo prazo para terapia de manutenção (52 semanas – 10 ou 20 mg de VPZ foram administradas) (ASHIDA et al., 2016).

Os resultados obtidos puderam comprovar a não inferioridade da VPZ em relação ao lansoprazol, uma vez que as taxas de pacientes curados com VPZ na terapia de manutenção de EE foram superiores (99,0%) aos tratados com lansoprazol (95,5%). Ainda, já analisando o estudo de manutenção a longo prazo, a VPZ foi bem tolerada e eficaz durante todo o tempo (ASHIDA et al., 2016).

Já no ano de 2017, outro grande estudo clínico foi conduzido com o objetivo de avaliar as interações farmacocinéticas (fármaco-fármaco) entre a VPZ e o ácido acetilsalicílico (AAS) ou AINE, uma vez que é muito comum pacientes que tratam doenças ácido-pépticas serem polimedicados (SAKURAI et al., 2017). O estudo foi de fase 2, aberto, de centro único em homens japoneses saudáveis (109 indivíduos no total). Os desfechos observados foram as alterações farmacocinéticas das concentrações plasmáticas dos medicamentos utilizados, valendo-se da comparativa entre os valores obtidos quando em terapia isolada e quando em terapia de combinação com VPZ (desfecho primário). Ainda, foi avaliada a segurança e os efeitos da VPZ na inibição da agregação plaquetária mediada por AAS. Os resultados do estudo levaram a conclusão de que não foram observadas interações medicamentosas clinicamente significativas entre a VPZ e os fármacos utilizados, além da VPZ ter sido bem tolerada entre praticamente todos os pacientes (SAKURAI et al., 2017).

Ainda em 2017, na tentativa de avaliar a eficácia do tratamento com a VPZ em pacientes com ER resistente ao tratamento com IBPs, um estudo clínico foi realizado com 24 pacientes que não apresentaram evolução clínica após a terapia com IBPs (pacientes refratários). Os pacientes foram submetidos à administração de doses de 20 mg de VPZ 1 vez ao dia durante 4 semanas (HOSHINO et al., 2017). Os resultados obtidos com o estudo concluíram que o tratamento com VPZ foi eficaz para a maioria dos pacientes com ER resistente a IBP, uma vez que 21 de 24 pacientes apresentaram resultados positivos nos exames realizados ao final do estudo (HOSHINO et al., 2017).

No ano de 2019, já com certo histórico de utilização clínica no Japão dos P-CABs, outros dois grandes estudos clínicos foram conduzidos. O primeiro deles tinha por objetivo aferir a potência do tratamento com a VPZ *versus* o lansoprazol para alívio inicial da pirose, através da análise do resultados clínicos de 32 pacientes com esofagite de refluxo erosiva (tratados com lansoprazol 30 mg ou VPZ 20 mg), enquanto que o segundo, muito em função já desse histórico de uso (P-CABS foram aprovados desde 2015 no Japão), fez

uma revisão sistemática com metanálise da rede para comparação indireta da eficácia da VPZ com o tratamento com IBPs para manutenção da DRGE (MIWA et al., 2019; OSHIMA et al., 2019).

Apesar de serem conduzidos com metodologias e análises distintas, ambos os resultados dos estudos foram favoráveis à terapia com VPZ *versus* a terapia com IBPs. A partir dos resultados obtidos foi possível concluir que o alívio da pirose sustentada foi alcançado mais cedo com VPZ do que com lansoprazol já durante a primeira semana de administração (OSHIMA et al., 2019) e que a eficácia do tratamento com VPZ na manutenção da DRGE pode ser maior que a com IBPs, valendo-se da ressalva de que uma comparação direta é necessária para confirmação dos dados (MIWA et al., 2019).

Por fim, um último estudo com grande expressão e mais recente, coordenado e divulgado no ano de 2021, tinha por objetivo estabelecer uma comparação direta da eficácia e da segurança da VPZ *versus* os IBPs para a DRGE, por meio de uma revisão sistemática e metanálise da rede (CHENG et al., 2021).

Através da análise de 6 artigos elegíveis (dentro das restrições propostas pelos autores), os resultados foram significativamente favoráveis para a terapia com VPZ do que com os demais IBPs. O estudo concluiu que a VPZ é mais eficaz que os IBPs para o tratamento de pacientes com EE grave, além de possuir um perfil de segurança muito semelhante ao dos IBPs (CHENG et al., 2021).

e) Inzelm ®: fumarato de vonoprazana

Seguindo a linha do que foi elucidado previamente, os P-CABs são considerados como primeira linha de tratamento para DRGE erosiva no Japão (MIWA et al., 2019; MORI; SUZUKI, 2019), sendo a VPZ é a molécula representante dessa nova classe terapêutica (P-CABs) aprovada para uso e comercialização no Brasil no ano de 2021 (Bula Inzelm®). Por apresentar um mecanismo de ação diferente das classes anteriores (SCARPIGNATO et al., 2020), tal molécula tem despertado o interesse de muitos cientistas e pesquisadores, que passaram a dedicar recursos a fim de compreender e mensurar quais os impactos que essa nova classe terapêutica terá no manejo clínico das doenças ácido-relacionadas (HUNT; SCARPIGNATO, 2015)

Dessa forma, o Inzelm® é uma nova opção para o tratamento de diversas doenças dispépticas. É o primeiro P-CAB lançado no Brasil, sendo capaz de inibir seletivamente a bomba de prótons por um mecanismo reversível competitivo específico de K+, atuando em bombas ativas e que serão ativadas ao longo do dia, proporcionando um rápido início de ação sem a necessidade de ativação ácida e tempo de administração específico. Dessa forma, o Inzelm® mostra-se como uma alternativa promissora para o tratamento de diversos transtornos relacionados ao ácido (Bula Inzelm®);

O Inzelm® é apresentado em comprimidos revestidos, contendo 10 mg ou 20 mg de VPZ, em embalagens com 30 ou 60 comprimidos. Constitui-se como um medicamento de uso oral e uso adulto, que pode ser administrado independentemente de alimentos ou do horário da refeição (Bula Inzelm®).

As indicações e posologias do Inzelm® são: esofagite de refluxo (esofagite erosiva): 20mg uma vez ao dia, por até 4 semanas; úlceras gástricas: 20mg uma vez ao dia, por até 8 semanas; úlcera duodenal: 20 mg, uma vez ao dia, por até 6 semanas; prevenção da recidiva de UG ou UD: 10 mg, 1 vez ao dia, por até 80 semanas; prevenção da recidiva de UG e UD durante administração de AINE:10 mg, 1 vez ao dia, por até 80 semanas (Bula Inzelm®).

Com relação a terapia de populações especiais, para pacientes idosos é recomendado a administração com cautela, enquanto que para pacientes pediátricos ainda não há aprovação em bula para uso. Para aqueles pacientes com funções renais e hepáticas comprometidas, a administração deve ser feita com precaução e com acompanhamento médico especializado durante todo o tratamento (Bula Inzelm®).

5. DISCUSSÃO

Em conformidade com todo o panorama explicado, é possível inferir que, mesmo sendo amplamente utilizados, apresentarem resultados clínicos satisfatórios e considerados como padrão-ouro para o tratamento das doenças ácido-relacionadas (de acordo com alguns *guidelines* de diretrizes médicas internacionais), os IBPs apresentam, em alguns casos, efeitos terapêuticos subótimos, culminando com um cenário de falha terapêutica. Dessa forma, o paciente em tratamento com IBPs pode apresentar recidiva de sintomas e a cicatrização (cura) incompleta da afecção

apresentada (SCARPIGNATO et al., 2020). Estudos clínicos mostram que um em cada quatro pacientes sob tratamento com IBPs não está satisfeito, havendo necessidade de administrar a dose duas vezes ao dia. Ainda, o estudo revela que mais de 40% dos pacientes necessitaram associar ao IBP outros medicamentos para a controle e remissão dos sintomas das doenças ácido-relacionadas (BRULEY DES VARANNES; CORON; GALMICHE, 2010; CHEY; RUBENSTEIN, 2009; YUAN; HUNT, 2009).

Posto isso, uma vez que as doenças relacionadas ao ácido gástrico possuem uma grande prevalência e incidência na população mundial e brasileira (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA et al., 2011) e, considerando o quadro de falha terapêutica e resultados clínicos insatisfatórios para uma porcentagem considerável dos pacientes sob tratamento com IBPs, pode-se deduzir que há uma lacuna de oportunidades para melhorias clínicas e avanços na terapêutica das afecções ácido-pépticas.

Assim, com a descoberta e lançamento dos P-CABs no mercado mundial no ano de 2014, sendo o Japão o país pioneiro, houve uma alteração na perspectiva com relação a possibilidade de melhorias no tratamento e no manejo clínico das doenças-ácidos relacionadas. Nessa conjuntura, após a aprovação para uso clínico da nova classe (em 2015, também no Japão) (GARNOCK-JONES, 2015), diversos estudos clínicos foram conduzidos para avaliar e comparar a eficácia clínica e os resultados terapêuticos dos P-CABs, frente a mais eficaz classe de fármacos até o momento, os IBPs. Tais estudos tinham por objetivo mensurar o impacto das propriedades farmacológicas dessa nova classe para o controle e remissão dos sintomas, a eficácia e a segurança, o perfil terapêutico e as possíveis indicações e posologias adequadas para uso.

Ao analisar criticamente os resultados advindos por meio dos desfechos clínicos primários e secundários desses estudos, consegue-se compreender que, em função de características químicas, farmacodinâmicas e farmacocinéticas distintas, tais como: ser uma base forte (pK_a elevado), possuir um mecanismo de ação reversível (que atua tanto em bombas ativas como em estado neutro), apresentar meia-vida elevada, não ser um pró-fármaco, possibilitar um início de ação imediato (já

na primeira dose administrada), dispor de maior estabilidade em meio ácido, baixo potencial de interações medicamentosas e variabilidade entre pacientes (metabolismo ocorre preferencialmente por CYP3A4 e não por CYP2C19), possibilitar uma maior concentração e biodisponibilidade intracelular nas células parietais (SCARPIGNATO; HUNT, 2015), entre outros, os P-CABs podem prover progressos na prática e manejo clínico com relação aos resultados obtidos da terapia com IBPs, possibilitados através da remissão da produção ácida de uma forma mais rápida, potente, sustentada e duradoura (Figura 12).

IBPs	P-CABs
Pró-fármaco: requer transformação para forma ativa, sulfenamida. Instável em meio ácido.	Fármaco: atuam diretamente sobre a enzima H ⁺ K ⁻ -ATPase. Estável em meio ácido.
Concentram-se no espaço ácido da célula parietal. (1.000 x > do que no plasma)	Hiperconcentração no espaço ácido da célula parietal. (100.000 x > do que no plasma)
Sulfenamida liga-se de modo covalente à H ⁺ K ⁻ -ATPase.	P-CABs ligam-se competitivamente ao sítio do K ⁺ da H ⁺ K ⁻ -ATPase.
Ligação Irreversível à bomba de prótons.	Ligação reversível à bomba de prótons.
Duração do efeito relacionado à meia-vida do complexo enzima-sulfenamida.	Maior duração do efeito relacionado à maior meia-vida plasmática do fármaco.
Necessita estímulo alimentar para atuar. Efeito pleno após doses repetidas: 3-5 dias.	Maior duração do efeito relacionado à maior meia-vida plasmática do fármaco.

Figura 12: Quadro comparativo entre P-CABs e IBPs. Fonte: adaptado de SCARPIGNATO; HUNT, 2015

Em função de um maior efeito terapêutico na redução da produção de ácido pelas células parietais, a nova classe terapêutica dos P-CABs proporciona, na grande maioria dos casos, altas porcentagens de cura de todos os graus de EE e das úlceras pépticas e duodenais, concedendo um alívio e controle dos sintomas (tanto diurnos como noturnos, especialmente a pirose), evitando o cenário da recidiva e garantindo o sucesso terapêutico mesmo em pacientes refratários a IBPs (HOSHINO et al., 2017; MIWA et al., 2017, 2019; OSHIMA et al., 2019; SAKURAI et al., 2015, 2017; SUGANO, 2018).

Também é apropriado destacar que ainda há a necessidade de novos (e mais completos) estudos clínicos comparativos entre as classes terapêuticas, em especial estudos de eficácia e segurança a longo prazo, posto é uma classe terapêutica bastante recente e não há um histórico para utilizar como embasamento dos possíveis EA advindos da terapia crônica. Contudo, vale a menção de que os resultados obtidos nos

estudos recentes apontam para um perfil de segurança muito semelhante ao dos IBPs, mesmo em terapia a longo prazo (CHENG et al., 2021).

Ademais, é válido salientar que, tendo em consideração todos os resultados clínicos favoráveis, somados as experiências clínicas acumuladas desde 2015 no Japão (considerada como a classe terapêutica de primeira linha para o tratamento da DRGE) (MORI; SUZUKI, 2019), espera-se que, em um futuro próximo, os P-CABs consigam atingir um patamar superior ao de hoje representado pelos IBPs, ou seja, que eles possam representar o futuro do manejo clínico das doenças ácido-relacionadas, podendo ser considerados como tratamento padrão-ouro para a DRGE em outros *guidelines* internacionais (e não somente no Japão). Nesse âmbito, o Brasil figura como um dos pioneiros no processo de avanço terapêutico das afecções ácido-pépticas, tendo um representante dos P-CABs aprovado pela ANVISA desde meados de 2021.

6. CONCLUSÃO

As doenças ácido-relacionadas possuem grande importância no âmbito da saúde no cenário mundial e brasileiro, apresentando elevada incidência e prevalência, em especial na faixa etária adulta e idosa. Os principais exemplos de afecções que se enquadram nessa classificação são: a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e as úlceras gástricas e duodenais (UG e UD). Tais disfunções derivam das mais diversas alterações fisiológicas, que podem ter origem tanto genética como consequências de hábitos de saúde não saudáveis.

Apesar de não apresentarem elevada gravidade sintomatológica (na maioria dos casos, quando comparado a outras afecções também prevalentes na população como cânceres, doenças autoimunes, infecções bacterianas e virais, etc.), as doenças ácido-pépticas podem não atrapalhar significativamente a qualidade de vida dos portadores (nos casos moderados e leves), o que leva ao paciente conviver anos com esses distúrbios sem conseguir ter o correto diagnóstico do seu quadro clínico. Em contraponto ao apresentado, os sintomas noturnos advindos dessas patologias acabam sendo os responsáveis por acender um alerta ao portador, uma vez que gera um impacto significativo na saúde, já que interrompe o sono e atrapalha o correto descanso fisiológico necessário. Além disso, a presença não fisiológica de ácido

excessivo no esôfago é uma condição que gera um grande desconforto ao paciente e que pode desencadear o aparecimento de câncer na região, também atuando como um alerta.

Nesse cenário, as doenças ácido-relacionadas são um dos alvos de interesse das grandes indústrias farmacêuticas ao longo dos anos e, com o passar do tempo, o aprimoramento das classes terapêuticas para o tratamento evoluiu e proporcionou a descoberta dos IBPs, que revolucionaram a terapêutica e propiciaram uma melhora nas condições para o bem-estar dos pacientes. Tal classe terapêutica foi tão bem estruturada e apresentou tanto sucesso clínico que domina o mercado mundial e brasileiro atualmente, tendo os principais exemplos de genéricos como: esomeprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol, lansoprazol entre outros.

Contudo, apesar das grande conquistas e evoluções terapêuticas, os IBPs apresentam um cenário de falha e insucesso, podendo atingir até um quarto dos pacientes tratados. Desse modo, como estamos considerando afecções que abrangem milhões de pacientes pelo mundo, 25% desse total representa uma quantidade significativa de portadores que não conseguem apresentar evolução no quadro (muitas vezes sofrendo com recidiva dos sintomas), além de apresentar cenários de falha terapêutica, como no alívio completo da pirose e presença de sintomas noturnos.

Assim sendo, valendo-se da conjuntura explicada acima, bem como considerando a continuidade dos investimentos em pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos para essa área da medicina, surgiu, no ano de 2014, no Japão, uma nova classe terapêutica para o tratamento das doenças ácido-relacionadas: os P-CABs (bloqueadores de ácido competitivos de potássio). No ano de 2021, foi aprovado pela primeira vez para uso no Brasil o Inzelm® (fumarato de vonoprazana), representante da classe.

Os P-CABs apresentam um mecanismo de ação inovador distinto dos IBPs, bem como características químicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas que proporcionam resultados terapêuticos significativos na completa remissão dos sintomas e evolução do quadro clínico dos pacientes tratados.

Em suma, analisando o impacto que essa descoberta traz para o cenário da saúde mundial e brasileira, conclui-se que a nova classe terapêutica dos P-CABs tem potencial para constituir-se como o futuro do manejo clínico das doenças ácido-relacionadas, uma vez que os resultados dos estudos clínicos conduzidos até o momento se apresentaram satisfatórios e superiores aos do IBPs, considerando a evolução clínica do paciente em um menor período de tempo e com um maior sucesso. Entretanto, é válido ressaltar que atualmente os IBPs possuem um completo domínio e destaque no cenário mundial das doenças ácido-pépticas, especialmente caracterizado por um poder econômico considerável, dado a presença de muitas moléculas genéricas. Portanto, é esperado que os P-CABs encontrem certa “resistência” para superar o patamar já conquistado pelos IBPs ao longo dos anos.

Por fim, tendo em vista toda a experiência clínica que será adquirida nos próximos anos, em especial aqui no Brasil, uma nova análise do impacto que o uso dos P-CABs poderá trazer para o manejo clínico das doenças ácido-relacionadas será capaz de ser conduzida com um maior embasamento científico, terapêutico e prático, proporcionando inferências mais concretas a respeito do assunto.

7.BIBLIOGRAFIA

ABE, K. et al. Crystal structures of the gastric proton pump. **Nature**, v. 556, n. 7700, p. 214–229, 12 abr. 2018.

ASHIDA, K. et al. Randomised clinical trial: Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. Lansoprazole for the healing of erosive oesophagitis. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 43, n. 2, p. 240–251, 11 nov. 2016.

ASHIDA, K. et al. Maintenance for healed erosive esophagitis: Phase III comparison of vonoprazan with lansoprazole. **World Journal of Gastroenterology**, v. 24, n. 14, p. 1550–1561, 14 abr. 2018.

BADILLO, R.; DAWN, F. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. **World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics**, v. 5, n. 3, p. 105, 6 ago. 2014.

BRAGA, M. P.; SILVA, C. D. B. DA; ADAMS, A. I. H. Inibidores da bomba de prótons: revisão e análise farmacoeconômica. **Saúde (Santa Maria)**, v. 37, n. 2, p. 19–32, 26 nov. 2011.

BRULEY DES VARANNES, S.; CORON, E.; GALMICHE, J. P. Short and long-term PPI treatment for GERD. Do we need more-potent anti-secretory drugs? **Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology**, v. 24, n. 6, p. 905–921, 10 dez. 2010.

Bula do INZELM ® fumarato de vonoprazana. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=INZELM>. Acesso em: 17 jan 2022.

Bula do DEXILANT® dexlansoprazol. Disponivel em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=dexilant>
Acesso em: 22 jan 2022

CHENG, Y. et al. Direct Comparison of the Efficacy and Safety of Vonoprazan Versus Proton-Pump Inhibitors for Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 66, n. 1, p. 19–28, 24 fev. 2021.

CHEY, W. D.; RUBENSTEIN, J. H. **The Evolving Landscape in GERD: What Are the Issues/Unmet Needs and Solutions?** 27 agosto 2009 Disponível em: <<https://www.medscape.org/viewarticle/707669>> Acesso em 25 jan. 2022.

CHINZON, D. et al. Brazilian physicians' practices on the management of symptoms suggesting gastroesophageal reflux disease: A multidisciplinary survey. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 57, n. 4, p. 404–408, 28 out. 2020.

ECHIZEN, H. The First-in-Class Potassium-Competitive Acid Blocker, Vonoprazan Fumarate: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 55, n. 4, p. 409–418, 12 abr. 2016.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA et al. Doença do refluxo gastroesofágico: tratamento farmacológico. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, n. 6, p. 617–628, 20 maio 2011.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA et al. Doença do refluxo gastroesofágico: diagnóstico. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, n. 5, p. 499–507, 12 jul. 2011.

GARNOCK-JONES, K. P. Vonoprazan: First global approval. **Drugs**, v. 75, n. 4, p. 439–443, 2015.

GEIBEL, J. P. Role of potassium in acid secretion. **World Journal of Gastroenterology**, v. 11, n. 34, p. 5259–5265, 17 maio 2005.

GREENWOOD-VAN MEERVELD, B.; JOHNSON, A. C.; GRUNDY, D. Gastrointestinal physiology and function. **Handbook of Experimental Pharmacology**, v. 239, jan. 2017.

HENRY MACA. DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE. **ABCD Arquivo Brasileiro Cirurgia Digestiva**, v. 27, n. 3, p. 210–215, 8 maio 2014.

HERREGODS, T. V. K.; BREDENOORD, A. J.; SMOOT, A. J. P. M. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: New understanding in a new era. **Neurogastroenterology and Motility**, v. 27, n. 9, p. 1202–1213, 1 set. 2015.

HORI, Y. et al. 1-[5-(2-Fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl] -N-methylmethanamine monofumarate (TAK-438), a novel and potent potassium-competitive acid blocker for the treatment of acid-related diseases. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 335, n. 1, p. 231–238, 6 jul. 2010.

HOSHINO, S. et al. Efficacy of Vonoprazan for Proton Pump Inhibitor-Resistant Reflux Esophagitis. **Digestion**, v. 95, n. 2, p. 156–161, 11 fev. 2017.

HUNT, R. H.; SCARPIGNATO, C. Potassium-competitive acid blockers (P-CABs): Are they finally ready for prime time in acid-related disease? **Clinical and Translational Gastroenterology**, v. 6, n. 10, 17 ago. 2015.

HUNT, R. H.; SCARPIGNATO, C. Potent Acid Suppression with PPIs and P-CABs: What's New? **Current Treatment Options in Gastroenterology**, v. 16, n. 4, p. 570–590, 25 out. 2018.

IWAKIRI, K. et al. A randomized, double-blind study to evaluate the acid-inhibitory effect of vonoprazan (20 mg and 40 mg) in patients with proton-pump inhibitor-resistant erosive esophagitis. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v. 10, n. 6, p. 439–451, 25 abr. 2017.

JAQUELINE CAVALCANTI DE ALBUQUERQUE RATIER; EMILIO PIZZICHINI, M. P. Gastroesophageal reflux disease and airway hyperresponsiveness: concomitance beyond the realm of chance? **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 37, n. 5, p. 680–688, 23 maio 2011.

JENKINS, H. et al. Randomised clinical trial: Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of repeated doses of TAK-438 (vonoprazan), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 41, n. 7, p. 636–648, abr. 2015.

KAGAMI, T. et al. Potent acid inhibition by vonoprazan in comparison with esomeprazole, with reference to CYP2C19 genotype. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 43, n. 10, p. 1048–1059, maio 2016.

KATZ, P. O.; SCHEIMAN, J. M.; BARKUN, A. N. Review article: Acid-related disease - What are the unmet clinical needs? **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 23, n. Suppl. 2, p. 9–22, 23 jun. 2006.

KATZKA, D. A.; KAHRILAS, P. J. Advances in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. **The BMJ**, v. 371, 23 nov. 2020.

MARTINUCCI, I. et al. Vonoprazan fumarate for the management of acid-related diseases. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 18, n. 11, p. 1145–1152, 24 jul. 2017.

MATSUKAWA, J.; INATOMI, N.; OTAKE, K. Pharmacological and clinical profiles of a novel potassium-competitive acid blocker, vonoprazan fumarate (Takecab®) 10 mg and 20 mg. **Pholia Pharmacol**, v. 146, p. 275–282, 23 jun. 2015.

Magalhães L. **Digestão**. Disponível em: <<https://www.todamateria.com.br/digestao/>>. Acesso em: 18 dez. 2021.

MENEZES, A. M.; HERBELLA, F. A. M. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. **World Journal of Surgery**, v. 41, n. 7, p. 1666–1671, 1 jul. 2017.

MIWA, H. et al. Randomised clinical trial: efficacy and safety of vonoprazan vs. lansoprazole in patients with gastric or duodenal ulcers – results from two phase 3, non-inferiority randomised controlled trials. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 45, n. 2, p. 240–252, 3 nov. 2017.

MIWA, H. et al. Systematic review with network meta-analysis: indirect comparison of the efficacy of vonoprazan and proton-pump inhibitors for maintenance treatment of gastroesophageal reflux disease. **Journal of Gastroenterology**, v. 54, n. 8, p. 718–729, 27 mar. 2019.

MIZUNO, H. et al. Efficacy of vonoprazan for 24-week maintenance therapy of patients with healed reflux esophagitis refractory to proton pump inhibitors. **Biomedical Reports**, v. 8, n. 2, p. 148–155, 1 fev. 2018.

MORI, H.; SUZUKI, H. Role of acid suppression in acid-related diseases: Proton pump inhibitor and potassium-competitive acid blocker. **Journal of Neurogastroenterology and Motility**, v. 25, n. 1, p. 6–14, 31 jan. 2019.

MORSCHEL, C. F.; MAFRA, D.; EDUARDO, J. C. C. The relationship between proton pump inhibitors and renal disease. **Jornal brasileiro de nefrologia**, v. 40, n. 3, p. 301–306, 5 mar. 2018.

NGUYEN, N. V. et al. Gastric parietal cell acid secretion in mice can be regulated independently of H⁺/K⁺ ATPase endocytosis. **Gastroenterology**, v. 127, n. 1, p. 145–154, 20 jul. 2004.

OSHIMA, T. et al. Randomised clinical trial: vonoprazan versus lansoprazole for the initial relief of heartburn in patients with erosive oesophagitis. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 49, n. 2, p. 140–146, jan. 2019.

PERRY, I. E. et al. Potential proton pump inhibitor–related adverse effects. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1481, n. 1, p. 43–58, 10 nov. 2020.

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

PRADO, J. et al. GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: an evidence-based consensus. **Arq Gastroenterol**, v. v.47, n. 1, p. 99–115, jan. 2010.

PRAKASH GYAWALI, C. et al. Modern diagnosis of GERD: The Lyon Consensus. **Gut**, v. 67, n. 7, p. 1351–1362, 14 jan. 2018.

SAKURAI, Y. et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single rising Tak-438 (Vonoprazan) doses in healthy male Japanese/Non-Japanese Subjects. **Clinical and Translational Gastroenterology**, v. 6, n. 6, p. 1–10, jun. 2015.

SAKURAI, Y. et al. Pharmacokinetic Drug–Drug Interactions Between Vonoprazan and Low-Dose Aspirin or Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: A Phase 2, Open-Label, Study in Healthy Japanese Men. **Clinical Drug Investigation**, v. 37, n. 1, p. 39–49, jan. 2017.

SAVARINO, E. et al. Vonoprazan for treatment of gastroesophageal reflux: pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations. **Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology**, v. 12, n. 11, p. 1333–1341, 18 jul. 2016.

SCARPIGNATO, C. et al. Pharmacologic treatment of GERD: Where we are now, and where are we going? **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1482, n. 1, p. 1–20, 10 dez. 2020.

SCARPIGNATO, C.; HUNT, R. H. Editorial: Towards extended acid suppression - The search continues. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 42, n. 8, p. 1027–1029, out. 2015.

SCOTT, D. R. et al. The binding selectivity of vonoprazan (TAK-438) to the gastric H⁺,K⁺-ATPase. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 42, n. 11–12, p. 1315–1326, 1 dez. 2015.

SCOTT, D. R.; MARCUS, E. A.; SACHS, G. Vonoprazan: MarKed Competition for PPIs? **Digestive Diseases and Sciences**, v. 61, n. 7, p. 1783–1784, 13 abr. 2016.

SHAKER, R. Nighttime heartburn is an under-appreciated clinical problem that impacts sleep and daytime function: the results of a Gallup survey conducted on behalf of the American Gastroenterological Association. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 98, n. 7, p. 1487–1493, jul. 2003.

SHIN, J. M. et al. Characterization of a novel potassium-competitive acid blocker of the gastric H,K-ATPase,1-[5-(2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine monofumarate (TAK-438). **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 339, n. 2, p. 412–420, nov. 2011.

SUGANO, K. Vonoprazan fumarate, a novel potassiumcompetitive acid blocker, in the management of gastroesophageal reflux disease: Safety and clinical evidence to date. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v. 11, p. 1–14, jan. 2018.

SVERDÉN, E. et al. Peptic ulcer disease. **The BMJ**, v. 367, p. 1–8, 2 out. 2019.

VIEIRA, M. T. P. M.; BORJA, A. **USO CONTÍNUO DE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS E SEUS EFEITOS A LONGO PRAZO**. São Paulo: Centro de Pós-Graduação Osvaldo Cruz, 2019.

WANG, Y. K. et al. Current pharmacological management of gastroesophageal reflux disease. **Gastroenterology Research and Practice**, v. 2013, p. 1–13, 3 jun. 2013.

XIAO, Y. et al. Phase III, randomised, double-blind, multicentre study to evaluate the efficacy and safety of vonoprazan compared with lansoprazole in Asian patients with erosive oesophagitis. **Gut**, v. 69, n. 2, p. 1–7, 31 jul. 2020.

YANG, X. et al. **Vonoprazan: A Novel and Potent Alternative in the Treatment of Acid-Related Diseases**. *Digestive Diseases and Sciences* Springer New York LLC, 1 fev. 2018.

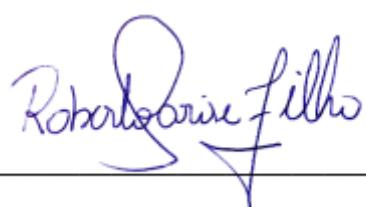
YUAN, Y.; HUNT, R. H. Evolving issues in the management of reflux disease? **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 25, n. 4, p. 342–351, 25 jul. 2009.

ZATERKA, S. et al. Historical perspective of gastroesophageal reflux disease clinical treatment. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 56, n. 2, p. 202–208, 2 maio 2019.

ZHENG, R. N. Comparative study of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole and esomeprazole for symptom relief in patients with reflux esophagitis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 15, n. 8, p. 990–995, 28 fev. 2009.



Fabio Taylor Bolsoni 03/05/2022



Prof. Dr. Roberto Parise Filho 03/05/2022