

# INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS E DISBIOSE INTESTINAL

## *PROTON PUMP INHIBITORS AND INTESTINE DYSBIOSIS*

ALESSANDRA WESSYLA CORREIA FERREIRA<sup>1</sup>, KARITHA CARBONARI<sup>2</sup>, LAYANE BARBOSA DIAS<sup>3</sup>, NEILA ROSE GONÇALVES DA SILVA SALES<sup>4</sup>, ARISSA FELIPE BORGES<sup>5</sup>

### **RESUMO:**

O presente trabalho tem como objetivo relacionar o uso indiscriminado de inibidores da bomba de prótons com o desenvolvimento da disbiose intestinal através de uma revisão bibliográfica de artigos relacionados com o tema encontrados nas seguintes bibliotecas virtuais: Google Acadêmico, PubMed (*Public Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) e Scielo (*Scientific Electronic Library Online*). Os relatos de estudos existentes apontam que a supressão ácida contínua pode estar relacionada a várias patologias. A revisão da literatura aponta coerência da relação entre o uso prolongado dos IBP's com o desenvolvimento da disbiose, uma vez que a acidez gástrica é uma das principais defesas contra microrganismos de origem externa que são ingeridos juntamente com os alimentos, pois quando o pH estomacal não está ácido o suficiente para destruir micróbios potencialmente patogênicos, estes ganham vantagem contra a microbiota normal, e conforme o apontado pelos estudos, quando ocorre o aumento da proliferação de agentes nocivos, a poluição de bactérias benéficas que colonizam o trato gastrointestinal sofre significativa redução gerando um desequilíbrio.

**Palavras-chave:** Inibidores da bomba de prótons. Disbiose. Efeito adverso.

### **ABSTRACT:**

*The present work aims to relate the indiscriminate use of proton pump inhibitors with the development of intestinal dysbiosis through a literature review of articles related to the topic found in the following virtual libraries: Academic Google, PubMed (Public Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) and Scielo (Scientific Electronic Library Online). Reports from existing studies indicate that continuous acid suppression may be related to several pathologies. The literature review points to consistency in the relationship between the prolonged use of PPI's with the development of dysbiosis, since gastric acidity is one of the main defenses against microorganisms of external origin that are ingested with food, because when the stomach pH does not is acidic enough to destroy potentially pathogenic microbes, they gain an advantage against the normal microbiota, and as shown by the studies, when there is an increase in the proliferation of harmful agents, the pollution of beneficial bacteria that colonize the gastrointestinal tract undergoes a significant reduction, generating a imbalance.*

**Keywords:** Proton pump inhibitors. Dysbiosis. Adverse effect.

<sup>1</sup> Graduanda do curso de Farmácia da Faculdade Unida de Campinas – FacUnicamps, Goiânia/GO. E-mail: [alessandra.wessyla@hotmail.com](mailto:alessandra.wessyla@hotmail.com)

<sup>2</sup> Graduanda do curso de Farmácia da Faculdade Unida de Campinas – FacUnicamps, Goiânia/GO. E-mail: [karithacarbonari@hotmail.com](mailto:karithacarbonari@hotmail.com)

<sup>3</sup> Graduanda do curso de Farmácia da Faculdade Unida de Campinas – FacUnicamps, Goiânia/GO. E-mail: [layanearbosadias@outlook.com](mailto:layanearbosadias@outlook.com)

<sup>4</sup> Graduanda do curso de Farmácia da Faculdade Unida de Campinas – FacUnicamps, Goiânia/GO. E-mail: [neilarose@hotmail.com](mailto:neilarose@hotmail.com)

<sup>5</sup> Orientadora Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Arissa Felipe Borges – FacUnicamps, Goiânia/ GO. E-mail: [arissa.borges@facunicamps.edu.br](mailto:arissa.borges@facunicamps.edu.br)

## 1 INTRODUÇÃO

Em 1989 foi comercializado o primeiro inibidor da bomba de prótons (IBP) clinicamente útil, o omeprazol (STRAND *et al.*, 2017). Ele foi lançado em substituição do benzimidazol que foi o primeiro representante dos IBPs a ser criado. Desde então, surgiram outros representantes dessa classe que incluem o lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol e esomeprazol havendo apenas diferenças farmacocinéticas entre um fármaco e outro. Sua atuação se dá pela supressão de suco gástrico através da inibição específica das enzimas  $H^+/K^+$ -ATPase na superfície secretora da célula parietal gástrica (BARBOSA *et al.*, 2020).

Essa tem se tornado uma das classes de medicamentos mais prescritos no mundo devido ao seu risco-benefício, uma vez que possui alto nível de eficácia juntamente com uma baixa toxicidade (FORGACS & LOGANAYAGAM, 2008). Devido ao mecanismo de ação destes, são eficazes no tratamento de doenças como refluxo gastroesofágico (DRGE), dispepsias não diagnosticadas ou funcionais, esôfago de Barrett e prevenção de úlceras pépticas associadas ao uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) (BARBOSA *et al.*, 2020). Seus efeitos colaterais são classificados como raros uma vez que os IBP são bem tolerados pelo organismo. Os relatos mais comuns incluem: cefaleia, náuseas, constipação, flatulência e dor abdominal. Por esse motivo, são considerados seguros o que faz com que esses medicamentos sejam usados muitas vezes empiricamente (por prescrição ou automedicação) (BRAGA *et al.*, 2011).

No entanto, cabe ressaltar que o pH do ácido gástrico tem funções fisiológicas no nosso organismo. Isso despertou a preocupação dos estudiosos quanto ao uso prolongado dos IBP, pois o ácido presente no estômago facilita a absorção de nutrientes e quando a produção desse é suprimida a produção, há uma inibição da absorção de nutrientes importantes (ARAI & GALLERANI, 2011). Estudos apontam que entre os nutrientes que sofrem essa inibição em sua absorção estão a vitamina B12 e o cálcio. Tal fato fez despertar a probabilidade de que essa classe esteja relacionada com a fratura de quadril, e há também relatos de efeitos colaterais relacionados à diminuição da concentração sérica de vitamina B12 e da atividade antiplaquetária do clopidogrel, e aumento de infecção por *Clostridium difficile* (VIEIRA *et al.*, 2011).

O ácido gástrico também tem papel de resistência contra microrganismos tanto os ingeridos quanto os que compõem a microbiota normal do organismo. Pensando nisso, alguns estudos discorrem que o uso crônico dos IBP, por alterar o pH do ácido estomacal, poderiam vir a alterar a composição da flora bacteriana do trato gastrointestinal, aumentando a incidência

de supercrescimento bacteriano e da translocação bacteriana caracterizando uma disbiose intestinal (HOJO *et al.*, 2018).

Tendo em vista o crescente consumo de IBP, que por inúmeras vezes é feito sem acompanhamento médico, o presente trabalho tem como objetivo relacionar o uso indiscriminado de inibidores da bomba de prótons com o desenvolvimento da disbiose intestinal.

## **2 METODOLOGIA**

Este estudo trata-se de uma revisão bibliográfica, na qual, após a definição do tema sobre a correlação entre o uso dos inibidores da bomba de prótons com a disbiose intestinal, foi realizada uma busca em bases de dados virtuais em saúde. Os artigos e dissertações utilizadas foram encontrados nas seguintes bibliotecas virtuais: Google Acadêmico, PubMed (*Public Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) e Scielo (*Scientific Electronic Library Online*). Foram utilizados os seguintes descritores de forma isolada ou em combinações: “gastroprotetores”, “inibidores da bomba de prótons”, “disbiose intestinal”, “uso crônico de gastroprotetores”. A coleta de dados ocorreu entre setembro e outubro de 2021, sendo definidos os materiais que tenham relação com a pesquisa.

Foram utilizados como critério de inclusão trabalhos publicados em inglês ou português no período de 2011 a 2021, que tivesse relação com o tema escolhido e que estivessem disponíveis on-line e com texto completo. Como critérios de exclusão artigos publicados datados de mais de 10 anos, artigos publicados em outros idiomas, os que não haviam relação com o tema escolhido, que não possuíam disponibilidade on-line e com texto incompleto.

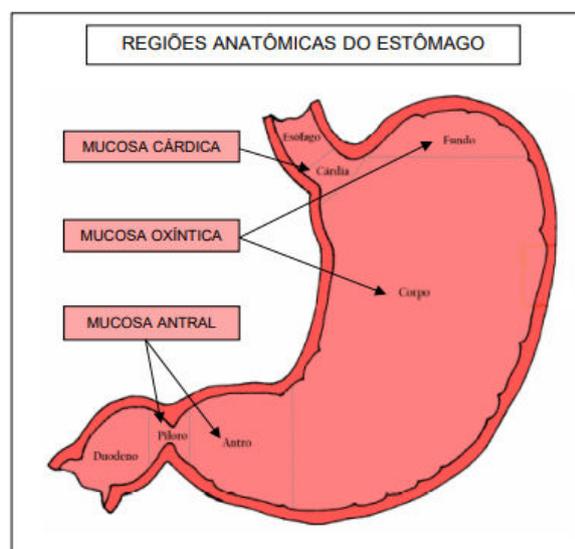
## **3 REFERENCIAL TEÓRICO**

### **3.1 Mucosa Gástrica**

A mucosa do estômago produz muco e bicarbonato tendo como principal função evitar o contato do ácido clorídrico com as células do epitélio (BIGHETTI *et al.*, 2002). Segundo

Takehasi (2008), a mucosa gástrica humana pode ser dividida em três tipos de acordo com suas características histológicas, sendo elas: a mucosa cárdica que é restrita a zona proximal do órgão (próximo a abertura do esôfago), a mucosa oxíntica (que também é renomeada como mucosa fúndica ou do corpo) sendo considerada a mais extensa e fica na parte central do órgão, e a mucosa antral ou pilórica na região distal, próximo ao duodeno. É possível perceber por meio da Figura 1 como é de fato a representação das distintas partes que compõem a anatomia estomacal e como estão configuradas os revestimentos das mucosas presentes nele.

**Figura 1.** Regiões anatômicas do estômago e as respectivas mucosas que as revestem.



**Fonte:** Adaptado de KAKEHASI, 2008.

A mucosa cárdica tem função ainda desconhecida pois tem sido pouco estudada, mas os estudos feitos demonstraram que são constituídas pelas células endócrinas enterocromafins (EC), produtoras de serotonina. A mucosa oxíntica por sua vez apresenta uma variedade de funções devido aos tipos celulares que a compõem que são: as células epiteliais que fazem a secreção de bicarbonato, as células mucosas que secretam muco, as células principais que secretam pepsinogênio (PG), e as células parietais que são responsáveis pela secreção de ácido e fator intrínseco (FI). Outro elemento que merece destaque são as células semelhantes às enterocromafins (ECL, do inglês *Enterochromaffin-like*), que não mantêm contato com a luz glandular já que são fechadas, são muito sensíveis a gastrina, respondendo primeiramente pelo aumento da atividade da enzima formadora de histamina (histidina descarboxilase), e depois com a hiperplasia celular. As células desse tipo de mucosa se organizam em formações glandulares, que revestem estreitos canais denominados foveólas gástricas (KAKEHASI,

2008). Os tipos celulares da mucosa antral são as mais bem conhecidas e com papéis relativamente bem definidos. Ocorrem principalmente três tipos de células endócrinas sendo elas as células G, que são produtoras de gastrina, as células D, que são produtoras de somatostatina, e as células EC que produzem serotonina (KAKEHASI, 2008).

Três mecanismos principais controlam a secreção ácida gástrica, sendo a histamina provavelmente o principal estimulador. As células ECL liberam histamina que também estimula as células parietais e leva à secreção ácida, pois proporcionam a ativação da ação da bomba de prótons  $H^+ K^+$ -ATPase nas células parietais e proporciona a troca dos íons  $K^+$  por  $H^+$ , com consequente liberação do hidrogênio para o lúmen gástrico. O segundo mecanismo ocorre pela acetilcolina, liberada pelas terminações do nervo vago, que também estimula a secreção ácida das células parietais. O terceiro mecanismo ocorre em resposta ao aumento do pH e a presença de conteúdo alimentar no lúmen do estômago, estimulando a produção de gastrina, que por sua vez, leva à secreção de ácido clorídrico pelas células parietais e a proliferação dos componentes exócrinos e endócrinos da mucosa do corpo gástrico (KAKEHASI, 2008).

### **3.2 Inibidores da bomba de prótons**

Presentes no mercado desde a década de 80, os inibidores da bomba de prótons foram uma inovação para o tratamento de problemas relacionados a secreção gástrica, pois suprimem a secreção ácida com mais eficácia que os antagonistas dos receptores  $H_2$  (ARAI & GALLERANI, 2011).

Os IBPs são formulados com revestimento entérico pois são instáveis em pH ácido. São pró-fármacos classificados quimicamente como bases fracas, sendo ativados nos canalículos secretores das células parietais por meio de uma reação catalisada por prótons formando as sulfenamidas tiofílicas que é sua forma farmacologicamente ativa (BETIOLO, 2019). Essa forma ativa dos IBPs faz uma ligação covalente, do tipo dissulfeto, com a cisteína da subunidade  $\alpha$  da  $H^+ /K^+$ -ATPase, inibindo irreversivelmente a ação dessa enzima (ARAI; GALLERANI, 2011; BETIOLO, 2019).

Devido a ligação irreversível dos IBPs com a  $H^+ /K^+$ -ATPase, para que a secreção de ácido gástrico volte à normalidade, é necessário que as células parietais sintetizem novas enzimas. Além de que, por serem bases fracas, esses fármacos se acumulam nos canalículos secretores das células basais fazendo com que seu efeito inibitório dure mais tempo que a sua meia vida plasmática que é cerca de 1 a 2 horas (BRAGA *et al.*, 2011; BETIOLO, 2019).



Tornou-se um medicamento campeão de vendas logo em seus primeiros anos de comercialização, o que pode ser explicado pelo fato de que o tratamento para a doença ulcerosa e outras patologias gastrointestinais até os anos 80 era limitado. O tratamento recorrente neste caso eram os antiácidos e hidróxidos, no Brasil sendo o mais famoso “leite de magnésio”, mas esses medicamentos tinham como função tratar os sintomas e não as doenças em si. (AL-BARD, 2010).

Nos anos 70, surge uma droga chamada Cimetidina, que tinha como função ser antagonista dos receptores de H<sub>2</sub> de histamina, que foi a responsável por abrir portas para outras drogas capazes de regular as secreções estomacais, como os IBP. (AL-BARD, 2010). Desde sua introdução na década de 90 até 2015, haviam seis inibidores de IBP aprovados pela FDA (do inglês, *Food and Drug Administration*). É notório que a adoção dos IBP foi amplamente difundida entre a comunidade médica e muito presente nos tratamentos dos distúrbios gastrointestinais. (AL-BARD, 2010).

### **3.4 Mecanismo de ação**

Após serem ingeridos, os inibidores da bomba de prótons, por possuírem liberação prolongada, são liberados dos grânulos no duodeno, onde são absorvidos atingindo a corrente sanguínea e as células parietais, difundem-se para os canalículos secretores onde são ativados por ionização, formando um ácido sulfênico e uma sulfenamida, sendo essa última a sua forma farmacologicamente ativa (ARAI; GALLERANI, 2011).

A ligação de duas moléculas de sulfenamida a enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase a inibe irreversivelmente, fazendo com que ocorra o bloqueio da secreção ácida do estômago, aumentando o pH do suco gástrico impedindo a troca de H<sup>+</sup> e K<sup>+</sup>, já que a produção ácida ocorre por meio dessa troca, atuando então na inibição do último passo da produção do ácido clorídrico (MORSCHER *et al.*, 2018).

Devido essa inibição irreversível a secreção gástrica só volta a ocorrer quando o organismo sintetiza uma nova enzima, fazendo com que o efeito dessas drogas persista muito mais tempo do que sua meia vida plasmática, cuja a qual não passa de 90 minutos (ARAI; GALLERANI, 2011).

### **3.2.3 Fármacos representantes e indicações de uso**

Os IBP's são uma classe de medicamentos que inibe a enzima H+/K+ATPase para reduzir a secreção gástrica. Consequentemente, existem alguns fármacos representantes bastante conhecidos dessa classe sendo: Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol, Esomeprazol assim entre outros. Lembrando-se que o primeiro IBP foi o Benzimidazol, mas foi trocado pelo Omeprazol. Embora haja diferenças farmacocinéticas, todos os representantes dessa classe entre si, reduzindo em até 95% a produção diária de ácido gástrico (WANNMACHER, 2004).

- Omeprazol: atua contra o excesso produzido de ácido estomacal, sua composição se baseia em uma mistura racêmica de isômeros R e S. Tem seu uso constantemente associado à administração em conjunto com outras medicações como antibióticos afim de realizar tratamentos contra úlceras, que em muitos casos estão fortemente ligadas à presença da *Helicobacter Pylori*. Outras funcionalidades atribuídas ao Omeprazol constituem em tratar e/ou evitar hemorragias de origem estomacal em pessoas seriamente enfermas. (ARAI; GALLERANI, 2011; NEO QUÍMICA, 1999).

- Pantoprazol: Este medicamento em sua versão de 20g tem seu uso administrado quando se há presença de machucados nas paredes estomacais, age aliviando dores que surgem após a desregulação da secreção ácido-gástrica. Também tem seu uso como indicação clínica para atuar no combate de Gastrites, Gastroduodenites leves ou fortes e também em pacientes com dispepsias sem presença de úlcera. Já a sua versão apresentada em 40mg é comumente administrada quando se há a presença de úlcera péptica duodenal, gástrica e de refluxo esofágico, leve ou forte. Em se tratando da *Helicobacter Pylori*, também é indicado com o propósito de reduzir crises de úlcera gástrica ou duodenal que tem a bactéria citada como fonte de enfermidade. (EMS, 2020)

- Lanzoprazol: Tem seu uso associado à redução da quantidade de ácido que o estômago produz. É usado para aliviar os sintomas da indigestão, azia, refluxo ácido e doença do refluxo gastroesofágico. Tem sua administração também para prevenir e tratar úlceras estomacais, para atuar no processo cicatricial e em alguns casos, para tratar a Úlcera de Barret. (EMS, 2013)

- Esomeprazol: Ao contrário do omeprazol que é uma mistura racêmica de isômeros R e S, o esomeprazol contém apenas o isômero S (S-omeprazol) que é eliminado de forma mais lenta que o R-omeprazol, o que provoca o aumento de sua meia vida, sendo teoricamente uma vantagem terapêutica (ARAI; GALLERANI, 2011). Tem seu uso como indicação para tratar as enfermidades causadas pelo refluxo gastroesofágico, para azia e muitos outros sintomas

causados pelo desequilíbrio do aparelho gastrointestinal. Também é utilizado para prevenir e tratar úlceras estomacais. (EMS, 1999)

### **3.3 Microbiota gastrointestinal**

As bactérias que colonizam o trato gastrointestinal têm uma ligação simbiótica mútua com o hospedeiro humano, na qual o hospedeiro fornece um habitat rico em nutrientes e a microbiota desempenha funções fisiológicas no organismo, entre as quais podemos citar o auxílio na absorção de nutrientes e a geração de regulação imunofisiológica (COSTA; REZENDE, 2020).

O papel de auxiliar na nutrição de seu hospedeiro é resultado de importantes funções metabólicas realizadas pela microbiota como a fermentação de carboidratos, hidrólise de ésteres de colesterol, produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) resultado da fermentação de fibras e de proteínas, além de produtos que influenciam na saúde como os produzidos pela bactéria *Bifidobacterium* que pode gerar vitamina K, vitamina B12, biotina, ácido fólico, tiamina e acetato (ALMEIDA *et al.*, 2008; BAIMA, 2020).

A microbiota é de grande relevância para imunidade uma vez que estimula o tecido imunológico linfóide, atua como barreira contra microrganismos invasores e inibe a proliferação das bactérias potencialmente patogênicas que colonizam o intestino (ALMEIDA *et al.*, 2008; ALVARENGA, 2016).

Após o nascimento, o trato gastrointestinal do ser humano é rapidamente colonizado por inúmeros microrganismos que irão compor a microbiota intestinal. A duração desse processo de formação da microbiota e sua composição é variável pois depende de inúmeros fatores como genética, tipo de parto, alimentação, tabagismo e sedentarismo. A composição também pode variar de acordo com a idade e eventos da vida como a puberdade, a gravidez e a menopausa (ALMEIDA *et al.*, 2008).

O sistema digestivo na fase fetal é estéril, os microrganismos oriundos da mãe são as primeiras bactérias que colonizam o recém-nascido, são transferidos principalmente pela exposição após a passagem pelo canal do parto, durante a cesárea essa transferência está ausente, o que gera um atraso no estabelecimento de uma microbiota no intestino. Sendo assim, as bactérias precisam ser adquiridas através do meio ambiente e do leite materno que possui uma carga microbiana secundária originada dos ductos lactíferos, mamilos e pele circundante (ALMEIDA *et al.*, 2008, BAIMA 2020).

Nos primeiros meses de vida, o microbioma é aeróbio, apresenta um menor número e uma diversidade bacteriana pequena. Devido a principal fonte de nutrientes advir de origem láctea, a população que coloniza a microbiota intestinal é composta principalmente por *Lactobacillus* até a introdução de consumo de alimentos sólidos pela criança. Com o desenvolvimento do organismo essa condição muda rapidamente, a poluição microbiana cresce tanto em questão de número quanto de variedade, passando a ser anaeróbica. Somente entre os 2 a 3 anos de idade é que o ecossistema passa a ser estável e comparável à de um adulto, passando poucas alterações no decorrer dos anos (ALMEIDA *et al.*, 2008; COELHO, 2020).

Nos adultos o padrão de espécies bacterianas pode variar muito de um indivíduo para o outro. Mas estudos realizados com um grande número de pessoas demonstraram que pelo menos cerca de 50 filos bacterianos estavam presentes em todos eles. São aproximadamente 35000 espécies bacterianas diferentes sendo que as mais abundantes eram dos filos *Firmicutes* (que inclui os *Lactobacillus*, *peptoniphilus*, *ruminococcus*, *clostridium* e *eubactéria*) e *Bacteroidetes* (no qual se encaixam as *Bacteroides*, *Prevotella* e *Porphyromonas*). Outros filos que também tiveram considerável predominância foram: *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria* e *Verrucomicrobia* (BAIMA, 2020; COELHO, 2020).

### **3.4 Alterações da microbiota gastrointestinal**

Qualquer alteração na microbiota gastrointestinal que gere um desequilíbrio na constituição da mesma é nomeada de disbiose. A disbiose está relacionada a várias patologias intestinais pois a microbiota humana tem a função de contribuir para a manutenção da saúde (ALVARENGA, 2016).

Quando ocorre um desequilíbrio na relação micróbio-hospedeiro, é desencadeado uma incidência maior de bactérias patogênicas sobre as comensais pela hiperproliferação de microrganismos nocivos à saúde humana. Esse crescimento acelerado proporciona maior exposição do trato gastrointestinal (TGI) a produção de toxinas oriundas destes microrganismos, tais toxinas são absorvidas através da corrente sanguínea resultando no estímulo de processos inflamatórios, e no desenvolvimento de doenças autoimunes ou atópicas (ALMEIDA *et al.*, 2008; ALVARENGA, 2016).

Outra problemática quanto ao desequilíbrio da microbiota do TGI se dá pois, ao mesmo tempo que ocorre o aumento de microrganismos patogênicos, a colonização por agentes benéficos sofre significativa redução. Como resultado, ocorre uma interferência na absorção de

nutrientes e promoção de junção de proteínas com toxinas formulando peptídeos danosos (ALVARENGA, 2016).

Os estudos vêm demonstrando que são poucas as doenças que não estão de alguma forma relacionadas a disbiose. O crescimento exacerbado de agentes patogênicos desregula a função gastrointestinal o que gera um desequilíbrio na produção de secreção dos órgãos que o compõe, gerando insuficiência pancreática, queda da função biliar, deficiência de ácido clorídrico o que acarreta em dano ao funcionamento intestinal (ALMEIDA *et al.*, 2008).

Há vários fatores que podem ocasionar a disbiose. A idade tem ganhado bastante destaque nos estudos sobre as causas do desequilíbrio, demonstrando que a microbiota se torna menos diversa no decorrer do envelhecimento o que propicia o surgimento de doenças (COSTA; REZENDE, 2020). O uso indiscriminado de antibióticos é outro fator de relevância uma vez que mata não somente as bactérias nocivas como também as úteis ao organismo. Abuso de laxantes, de anti-inflamatórios hormonais e não hormonais, excesso de consumo de alimentos processados também são apontados como possíveis causas (ALMEIDA *et al.*, 2008).

O uso dos inibidores da bomba de prótons atua suprimindo de forma prolongada a acidez gástrica, tal fato pode vir a contribuir para o desequilíbrio da microbiota, já que a acidez estomacal é uma das principais barreiras contra microrganismos patogênicos. Se o pH não estiver ácido o suficiente, pode não destruir os micróbios ingeridos junto com os alimentos, nem impedir a hiper proliferação das bactérias nocivas, dando vantagem a elas sobre as benéficas. Por esse motivo, os IBP's vem sendo apontado em estudos com o aumento do risco da proliferação de *Clostridium difficile* (ALMEIDA *et al.*, 2008; ALVARENGA, 2016).

## 4 CONCLUSÃO

Diante do exposto, é notório que os inibidores da bomba de prótons podem ser considerados um dos maiores avanços no tratamento das doenças gástricas, pois, ao contrário de outras classes como os antagonistas dos receptores H<sub>2</sub> que só conseguem manter o pH >4 por apenas 8 horas, os IBP's podem manter o pH nessa faixa por cerca de 15 a 21 horas, o que possibilita que uma única dose diária suprima a secreção gástrica.

Isso se deve ao fato de os representantes dessa classe inibirem irreversivelmente a ação da enzima H<sup>+</sup> /K<sup>+</sup> -ATPase, fazendo com que o ácido clorídrico só volte a ser secretado quando o corpo sintetizar novas enzimas, o que permite que seus efeitos ainda possam ser observados

até dois ou três dias após a sua administração, tornando tais fármacos os mais potentes inibidores da acidez estomacal. Em razão de sua superioridade no tempo de duração de seus efeitos, estes fármacos se tornaram os mais consumidos de todos os outros agentes inibidores de ácido gástrico disponíveis.

Devido a sua alta eficácia, e baixo teor de toxicidade, uma vez que suas reações adversas são classificadas como raras, os inibidores da bomba de prótons são fármacos considerados seguros. Isso fez com que esse medicamento fosse utilizado muitas vezes empiricamente e indiscriminadamente, tanto por prescrição ou por auto-medicação, para tratamento de sintomas relacionados a acidez gástrica ou até mesmo para evitar que eles surjam.

Por serem muito bem tolerados pelo organismo, quando utilizados por um curto período de prazo, são poucos os efeitos colaterais, sendo eles geralmente diarreia, cólica e náusea. A problemática é que devido serem encarados como medicamentos seguros, existe pouca investigação quanto ao risco de seu uso prolongado. No entanto, os relatos de estudos existentes apontam que a supressão ácida contínua pode estar relacionada a várias patologias já que o pH estomacal baixo possui muitas funções fisiológicas.

O ácido clorídrico presente no estômago tem importante papel na absorção de nutrientes como por exemplo a vitamina B12 e o cálcio, o que fez com que os pesquisadores atribuíssem o uso contínuo dos IBP's ao aumento do risco de osteoporose e fratura óssea, e também com a queda dos níveis de concentração sérica de vitamina B12, que por sua vez, possuem função essencial para o bom funcionamento do sistema nervoso central.

A revisão da literatura aponta coerência da relação entre o uso prolongado dos IBP's com o desenvolvimento da disbiose, uma vez que a acidez gástrica é uma das principais defesas contra microrganismos de origem externa que são ingeridos juntamente com os alimentos.

Quando o pH estomacal não está ácido o suficiente para destruir micróbios potencialmente patogênicos, estes ganham vantagem contra a microbiota normal, e conforme o apontado pelos estudos, quando ocorre o aumento da proliferação de agentes nocivos, a população de bactérias benéficas que colonizam o trato gastrointestinal sofre significativa redução. Esta condição de desequilíbrio da microbiota resulta em prejuízos para o organismo uma vez que, promove a translocação bacteriana, reduz a metabolização e fermentação de fibras e carboidratos realizada pela micro flora, além de poder desencadear processos inflamatórios, doenças autoimunes ou atópicas devido a promoção de exposição do trato gastrointestinal a toxinas produzidas por patógenos.

Apesar dos artigos estabelecerem relação do uso dos inibidores da bomba de prótons com a disbiose e outras patologias, os autores apontam a necessidade da realização de mais estudos que esclareçam os efeitos da utilização dessa classe de medicamento por longo prazo, tendo em vista que estes, atualmente, são um dos fármacos mais consumidos no mundo.

## 5 REFERÊNCIAS

ALMEIDA, L.B. et al. Disbiose intestinal- revista Brasileira de Nutrição Clínica- 2008

ALVARENGA, Lhunna Fagundes- FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DO DESEQUILÍBRIO DA MICROBIOTA INTESTINAL EM PACIENTES DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA, 2016- FACULDADE CATÓLICA SALESIANA DO ESPÍRITO SANTO.

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

BARBOSA, Y. V. et al. USO PROLONGADO E INADEQUADO DOS INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS E SEUS EFEITOS NA SAÚDE DOS IDOSOS, 2020. Disponível em: <<http://editorarealize.com.br/artigo/visualizar/73407>>. Acesso em: 20 Set. 2021.

BAIMA, Diego Cardoso. AVALIAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL EM PACIENTES COM DRGE EROSIVA E EM CONTROLES SAUDÁVEIS ASSINTOMÁTICOS, 2020- TESE DE DOUTORADO PARA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO.

BETIOLO, P. C. INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS: UMA REVISÃO DOS RISCOS DO USO POR LONGO PRAZO E O PADRÃO DE DISPENSAÇÃO EM UMA FARMÁCIA MUNICIPAL NO SUL DO BRASIL. UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA. 2019

Bighetti Regulação e modulação da secreção gástrica. Acesso em: [https://www.ufjf.br/laura\\_leite/files/2019/06/Regula%C3%A7%C3%A3o-e-modula%C3%A7%C3%A3o-da-secre%C3%A7%C3%A3o-g%C3%A1strica.pdf](https://www.ufjf.br/laura_leite/files/2019/06/Regula%C3%A7%C3%A3o-e-modula%C3%A7%C3%A3o-da-secre%C3%A7%C3%A3o-g%C3%A1strica.pdf)

BRAGA, M. P.; SILVA, C. de B. da; ADAMS, A. I. H. Inibidores da bomba de prótons: Revisão e análise farmacoeconômica. Saúde (Santa Maria), Ahead of Print, v. 37, n. 2, p. 19-32, 2011.

COELHO, Rute Irina Costa Cavaco Kittler. IMPACTO DO MICROBIOMA INTESTINAL NA AÇÃO DOS MEDICAMENTOS. 2020- INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

COSTA, Adriana Nonato, REZENDE, Pollyanna Ayub Ferreira- A MODULAÇÃO NA MICROBIOTA INTESTINAL ATRAVÉS DA ALIMENTAÇÃO C/OM USO DE

PROBIÓTICOS E PREBIÓTICOS – UMA REVISÃO DA LITERATURA, 2020- CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UNICEUB FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE CURSO DE NUTRIÇÃO

ELIAS, E. ; TARGOWNIK, L. E. The Clinician 's Guide to Proton Pump Inhibitor Related Adverse Events. *Drugs*, v. 79,7 p. 715-731, 2019. Disponível em: .

E.M.S. **Esomeprazol Magnésio** ®: Comprimidos revestidos de 20 e 40mg. Responsável Técnico: Dr. Ronoel Caza de Dio – CRF-SP nº 19.710. Hortolândia: SEM S/A, 1999. Bula de Remédio. 4 p. Disponível em: [https://www.ems.com.br/arquivos/produtos/bulas/bula\\_esomeprazol\\_11187\\_1465.pdf](https://www.ems.com.br/arquivos/produtos/bulas/bula_esomeprazol_11187_1465.pdf) Acesso em: 15 nov. 2021.

E.M.S. **Lansoprazol** ®: Cápsulas de liberação retardada de 15 mg e 30 mg. Responsável Técnico: Dr. Ronoel Caza de Dio – CRF-SP nº 19.710. Hortolândia: SEM S/A, 2013 . Bula de Remédio. 4 p. Disponível em: [https://www.ems.com.br/arquivos/produtos/bulas/bula\\_lansoprazol\\_10111\\_1241.pdf](https://www.ems.com.br/arquivos/produtos/bulas/bula_lansoprazol_10111_1241.pdf) Acesso em: 15 nov. 2021.

E.M.S. **Omeprazol** ®: Cápsula gelatinosa com microgrânulos gastrorresistentes. Responsável Técnico: Dr. Ronoel Caza de Dio – CRF-SP nº 19.710. Hortolândia: SEM S/A, 1999 . Bula de Remédio. 4 p. Disponível em: [https://www.ems.com.br/arquivos/produtos/bulas/bula\\_omeprazol\\_10118\\_1139.pdf](https://www.ems.com.br/arquivos/produtos/bulas/bula_omeprazol_10118_1139.pdf) Acesso em: 15 nov. 2021.

E.M.S. **Pantoprazol sódico sesqui-hidratado** ®: Comprimido revestido de 40 mg. Responsável Técnico: Dr. Ronoel Caza de Dio – CRF-SP nº 19.710. Hortolândia: SEM S/A, 2020 . Bula de Remédio. 4 p. Disponível em: [https://www.ems.com.br/arquivos/produtos/bulas/bula\\_omeprazol\\_10118\\_1139.pdf](https://www.ems.com.br/arquivos/produtos/bulas/bula_omeprazol_10118_1139.pdf) Acesso em: 15 nov. 2021.

FORGACS, I.; LOGANAYAGAM, A. Overprescribing próton pump inhibitors. *British Medical Journal*, Londres,n.7634, jan. 2008.

GOODMAN & GILMAN. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 11. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.1821 p.

HOJO, M. et al. Gut microbiota composition before and after use of proton pump inhibitors. *Digestive diseases and sciences*, v. 63, n. 11, p. 2940-2949, 2018. (file:///C:/Users/alessandra/Downloads/Gut\_Microbiota\_Composition\_Before\_and\_After\_Use\_of.en.pt.pdf) Link para eu achar traduzido

KAKEHASI, A. M. **Gastrite auto-imune e gastrite associada à infecção pelo *Helicobacter pylori* - estudo histológico e imunohistoquímico da mucosa gástrica oxíntica e correlação com a densidade mineral óssea**. Tese apresentada ao Programa de Pósgraduação em Medicina, área de concentração em Gastroenterologia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Medicina. UFMG, 2008.

acesso:

[https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/ECJS7K2H8C/1/adriana\\_maria\\_kakehasi.pdf](https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/ECJS7K2H8C/1/adriana_maria_kakehasi.pdf)

STRAND, D. S.; KIM, D.; PEURA, D. A. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. **Gut and Liver**, v. 11, n.1, p. 27-37, jan. 2017.

F.D.A. U.S. Food and Drug Administration. Proton pump inhibitors: US Food and Drug Administration-approved indications and dosages for use in adults [Internet] Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration; 2014. Disponível em: <http://www.fda.gov/drugs>. Acesso em: 29/10/2021.

VIEIRA, Mariana Tomain Peres Martins; BORJA, Amélia. **Uso contínuo de Inibidores da Bomba de Prótons e seus efeitos a longo prazo**. Centro de Pós Graduação Oswaldo Cruz. 2011.

**TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO**

Eu, Alexandra Weyla Lomica Senina RA 36071

Declaro, com o aval de todos os componentes do grupo a:

AUTORIZAÇÃO (  )

NÃO AUTORIZAÇÃO (  )

Da submissão e eventual publicação na íntegra e/ou em partes no Repositório Institucional da Faculdade Unida de Campinas – FACUNICAMPS e da Revista Científica da FacUnicamps, do artigo intitulado: Inibidores da bomba de prótons e disbiose intestinal de autoria única e exclusivamente dos participantes do grupo constado em Ata com supervisão e orientação do (a) Prof. (a): Arissa Felipe Borges  
Curso: Farmácia Modalidade afim \_\_\_\_\_

O presente artigo apresenta dados válidos e exclui-se de plágio.

Alexandra Weyla Lomica Senina  
Assinatura do representante do grupo

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Orientador (a):

Goiânia, 02 de fevereira de 2022.