

Universidade do Algarve
Faculdade de Ciências e Tecnologia

**Abordagem terapêutica
multidimensional da úlcera gástrica
– viver com a doença**

Mariya Fil

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:
Professora Doutora Ana Isabel Azevedo Serralheiro

Universidade do Algarve
Faculdade de Ciências e Tecnologia

**Abordagem terapêutica
multidimensional da úlcera gástrica
– viver com a doença**

Mariya Fil

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:
Professora Doutora Ana Isabel Azevedo Serralheiro

Declaração de autoria de trabalho

Eu, Mariya Fil, aluna do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade do Algarve, com o N^o44923, declaro ser a autora deste trabalho. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Faro, 24 de Outubro de 2022

(Mariya Fil)

Copyright © Mariya Fil

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

Tendo este percurso moroso dado por terminado, não podia deixar de agradecer a quem me acompanhou e, de alguma forma, ajudou durante estes três anos.

Agradeço principalmente ao meu companheiro, namorado e amigo que me apoiou na decisão de querer ser Farmacêutica tendo sido o meu pilar ao longo destes três anos. Foi uma luta, um esforço a dois e um verdadeiro trabalho em equipa, esta vitória também é com certeza partilhada, é dos dois.

Agradeço aos meus pais por acreditarem em mim e por me encorajarem nos momentos de maior fraqueza quando a vontade de desistir quase parecia estar a ganhar.

Agradeço igualmente à minha orientadora de tese, Professora Doutora Ana Serralheiro por ter sido mais do que uma professora e orientadora, por ter-me oferecido a sua amizade, pela ajuda que nunca recusou desde o primeiro momento.

Agradeço também à gerência da empresa que me emprega, Catarina e Vanessa, por terem tornado isto possível, por terem tido tamanha flexibilidade e compreensão na conciliação do exercício da minha atividade profissional com as atividades letivas.

Agradeço ainda aos colegas dos locais de estágio da Farmácia Silveira Algarve e Administração Regional de Saúde do Algarve que me acolheram tão bem e permitiram a minha aprendizagem sem me fazerem sentir diferenciada e sim enquadrada, valorizada, ouvida e respeitada.

Agradeço ao Dragos, meu amigo de longa data que me acompanhou em mais uma etapa da minha vida, que viveu comigo os altos e os baixos tendo-os sempre ultrapassado lado a lado.

Agradeço ao amigo Carlos Matos que a universidade me trouxe, que ficou com a metade das minhas tristezas e partilhou metade das suas alegrias, por toda a ajuda e pelas memórias tão boas que vão ficar.

A todos os meus sinceros agradecimentos.

Resumo

A úlcera é uma patologia que atinge o trato gastrointestinal surgindo, mais frequentemente, no estômago e duodeno proximal. Caracteriza-se pela presença de lesões na mucosa gastrointestinal que podem ser originadas por inúmeros fatores sendo os de maior importância a infecção por *Helicobacter Pylori* (*H. pylori*), Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e hábitos tabágicos.

Dependendo da causa subjacente, o tratamento da úlcera gástrica passa pela utilização de antibioterapia quando de origem infecciosa, suspensão da utilização de AINEs e controlo da secreção de ácido clorídrico com utilização de inibidores da bomba de prótons. São ainda utilizados outros fármacos como o sucralfato, bismuto, análogos das prostaglandinas e neutralizadores da secreção ácida que auxiliam no esquema terapêutico, contribuindo para a proteção da mucosa gástrica, erradicação do agente infeccioso e/ou alívio da sintomatologia.

Os probióticos têm ganho uma importância cada vez maior tendo demonstrado vantagens na sua utilização em doentes com úlcera gástrica. Estão ainda referenciados como potenciais vetores na elaboração da vacina contra *H.pylori*.

Sendo a polimedicação uma realidade cada vez mais frequente na atualidade, o doente com úlcera gástrica requer uma atenção redobrada. O comprometimento da função normal da mucosa gástrica tem um elevado impacto na cinética dos fármacos sendo ainda necessário ter em conta os efeitos indesejáveis dos mesmos. Assim, existem estudos que comprovam a existência de benefícios na utilização de inibidores da enzima de conversão da angiotensina em doentes hipertensos com úlcera gástrica aguda ou crónica. Em doentes diabéticos, a metformina demonstrou ter vantagens em doentes com úlcera gástrica causada por *H. pylori*. Já em doentes com hiperlipidémia, as estatinas e os fibratos foram os que evidenciaram maiores benefícios.

O farmacêutico é muito frequentemente o primeiro profissional de saúde a que os utentes recorrem e por isso essencial na identificação de comportamentos de risco e sintomas de úlcera gástrica.

Palavras-chave: Estômago; Trato gastrointestinal; Úlcera péptica; *Helicobacter pylori*; Anti-inflamatórios não esteróides; Inibidores da bomba de prótons.

Abstract

Ulcer is a pathology that affects the gastrointestinal tract, most often appearing in the stomach and proximal duodenum. It is characterized by the presence of lesions in the gastrointestinal mucosa that can be caused by numerous factors, the most important are infection with *Helicobacter Pylori* (*H. pylori*), non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and smoking habits.

Depending on the underlying cause, the treatment of gastric ulcer involves the use of antibiotic when of the cause is infectious, suspension of the use of NSAIDs and control of hydrochloric acid secretion with the use of proton pump inhibitors. Other drugs such as sucralfate, bismuth, prostaglandin analogues and acid secretion neutralizers are also used, which help in the therapeutic regimen, contributing to the protection of the gastric mucosa, eradication of the infectious agent and/or relief of symptoms.

Probiotics have gained increasing importance and have shown advantages in their use in patients with gastric ulcer. They are also mentioned as potential vectors in the elaboration of the vaccine against *H.pylori*.

As polymedication is an increasingly frequent reality today, the patient with gastric ulcer requires increased attention. The impairment of the normal function of the gastric mucosa has a high impact on the kinetics of drugs and it is still necessary to take into account their undesirable effects. Thus, there are studies that prove the existence of benefits in the use of angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertensive patients with acute or chronic gastric ulcer. In diabetic patients, metformin has been shown to have benefits in patients with gastric ulcer caused by *H. pylori*. In patients with hyperlipidemia, statins and fibrates showed the greatest benefits.

The pharmacist is very often the first health professional that population turn to and therefore essential in the identification of risk behaviors and symptoms of gastric ulcer.

Keywords: Stomach; Gastrointestinal tract; Peptic ulcer; *Helicobacter pylori*; NSAIDs; Proton pump inhibitors.

Índice

Lista de abreviaturas.....	X
Índice de figuras	XII
Índice de quadros	XII
1. Introdução	1
1.1. Anatomia e fisiologia do estômago.....	1
1.2. Epidemiologia da úlcera gástrica	5
1.3. Mecanismo da doença	6
1.3.1. Fisiopatologia da úlcera causada por <i>Helicobacter pylori</i>	6
1.3.2. Fisiopatologia da úlcera causada por AINEs	8
1.3.3. Fisiopatologia da úlcera péptica causada pelo tabaco e álcool	11
1.3.4. Fisiopatologia da úlcera péptica causada por outros fatores (<i>stress</i>)	13
2. Abordagem terapêutica da úlcera gástrica	15
2.1. Abordagem terapêutica da úlcera péptica causada por AINEs	15
2.2. Abordagem terapêutica da úlcera péptica causada por <i>Helicobacter pylori</i>	19
2.2.1. Vacinação contra <i>H. pylori</i>	23
2.2.2. Probióticos como vetores para a vacina contra <i>H. pylori</i>	24
2.3. Novos Inibidores da Bomba de Protões	25
2.4. Outros fármacos utilizados no tratamento e prevenção de úlcera gástrica - fármacos protetores da mucosa gástrica.....	26
2.4.1. Sucralfato.....	26
2.4.2. Bismuto.....	27
2.4.3. Análogos da prostaglandina	28
3. Abordagem terapêutica da sintomatologia da úlcera péptica	29
4. Abordagem terapêutica de doentes submetidos a cirurgia	34
4.1. Alterações farmacocinéticas em doentes pós-gastrectomia parcial.....	37
5. Polimedicação em doentes com úlcera gástrica.....	39
5.1. Hipertensão arterial.....	39
5.2. Diabetes	44
5.3. Dislipidémia.....	47
6. Abordagem da dor em doentes com úlcera gástrica	51
6.1. Inibidores da COX-2 são uma opção?	52
6.2. Utilização de opióides	53
7. Importância do farmacêutico na prevenção da úlcera gástrica e na adesão à terapêutica.....	55

7.1. Papel do farmacêutico na identificação de doentes de risco	56
7.2. Indicação farmacêutica na úlcera gástrica	57
8. Conclusão	59
9. Referências bibliográficas	61

Lista de abreviaturas

5-HT – 5-Hidroxitriptamina

AINE – Anti-inflamatório Não Esteróide

ARH₂ – Antagonista dos Recetores de Histamina 2

ATP – Adenosina Trifosfato

BEC – Bloqueadores de Entrada de Cálcio

cAMP – Adenosina Monofostato Cíclico

CCK – Colecistoquinina

CCK_B – Colecistoquinina tipo B

CGRP – Péptido Relacionado com o Gene da Calcitonina

CTZ – Zona de Gatilho Quimiorrecetora

DMO – Densidade Mineral Óssea

ECA – Enzima Conversora de Angiotensina II

ECL – Células Tipo-enterocromafim

EMA – Agência Europeia do Medicamento

EUA – Estados Unidos da América

FDA – *Food and Drug Administration*

GGT - Gama-glutamiltanspeptidase

H⁺/K⁺ ATPase – Bomba de Protões

HCl – Ácido clorídrico

HDL – Lipoproteína de Alta Densidade

HMG-CoA – Hidroximetilglutaril-Coenzima A

IBP – Inibidores da Bomba de Protões

IECA – Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina II

IGa – Imunoglobulina do Tipo A

IGg – Imunoglobulina do Tipo G

LDL – Lipoproteína de Baixa Densidade

mRNA – Ácido Ribonucleico Mensageiro

NADH – Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina na Forma Reduzida

OMS – Organização Mundial da Saúde

PG - Prostaglandinas

PPAR- γ – Recetores γ Ativados pela Proliferação de Peroxissomas

RAA – Renina-Angiotensina-Aldosterona

SNC – Sistema Nervoso Central

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral α

tRNA – Ácido Ribonucleico de Transporte

VLDL – Lipoproteína de Muito Baixa Densidade

Índice de figuras

Figura 1. 1 - Esquematização estrutural e histológica da mucosa gástrica com discriminação da composição celular das diferentes zonas.....	2
Figura 1. 2 - Esquematização do mecanismo de regulação de produção de ácido clorídrico.	4
Figura 1. 3 - Fisiopatologia da úlcera gástrica causada por AINEs	9
Figura 1. 4 - Hipótese explicativa da relação entre a toma de aines, motilidade gástrica e distúrbios microvasculares.....	10
Figura 1. 5 - Fisiopatologia da úlcera gástrica agravada pelo fumo do tabaco.....	11
Figura 1. 6 - Esquematização do mecanismo fisiopatológico das espécies reativas de oxigénio	12
Figura 1. 7 - Esquematização dos mecanismos contributivos para o desenvolvimento ou agravamento de úlcera por stress	13
Figura 2. 1 - Mecanismo de regulação das bombas de prótons e a ação dos diferentes fármacos na sua inibição.....	ERRO! MARCADOR NÃO DEFINIDO. 7
Figura 2. 2 - Mecanismo de ação dos probióticos.....	233
Figura 2. 3 - Mecanismo de ação do vonoprazan	266
Figura 3. 1 - Mecanismo de absorção do ferro proveniente da dieta.....	322
Figura 5. 1 - Interação entre a angiotensina II, <i>H. pylori</i> e as citocinas na inflamação gástrica	41
Figura 5. 2 - Demonstração esquemática do eixo renina-angiotensina-aldosterona	42
Figura 5. 3 - Representação esquemática do possível mecanismo de proteção da rosuvastatina contra a apoptose e <i>stress</i> oxidativo provocados pelo piroxicam	49

Índice de quadros

Quadro 1. 1 - Funções dos fatores de virulência do <i>H. pylori</i>	8
---	---

1. Introdução

1.1. Anatomia e fisiologia do estômago

O estômago é um órgão oco que faz parte do sistema gastrointestinal e é responsável por funções que incluem a formação do quimo, síntese de proteínas necessárias à absorção de vitaminas, defesa contra infecções microbianas e propagação do reflexo peristáltico (Hsu *et al.*, 2022; Seeley *et al.*, 2011). Este órgão é anatomicamente segmentado em cinco partes nomeadamente cárdia, fundo, corpo antro e piloro. A parede do estômago é composta por quatro camadas principais, nomeadamente a mucosa interna, a submucosa, a muscular e a serosa externa (Seeley *et al.*, 2011). A mucosa interna é revestida por epitélio cilíndrico simples composto por cinco grupos celulares distintos (Figura 1. 1). As **células mucosas de superfície** e **células mucosas do colo** são igualmente abundantes no estômago e têm a função de produzir muco alcalino e viscoso que forma uma camada impermeável ao ácido e à pepsina na superfície das células epiteliais que revestem o interior do estômago. As **células parietais** ou **oxínticas** produzem ácido clorídrico (Helander *et al.*, 1993) e fator intrínseco enquanto que as **células pépticas principais** ou **zimogénicas** produzem o principal componente exócrino, nomeadamente o pepsinogénio (Helander *et al.*, 1993). O quinto grupo celular observado na camada mais interna do estômago são as **células endócrinas** que produzem as hormonas reguladoras gastrina e somatostatina (Seeley *et al.*, 2011; Rang *et al.*, 2016).

O controlo da produção ácida pelas células parietais é realizado por hormonas circulantes como a gastrina, mensageiros locais como a histamina, as prostaglandinas E₂ e I₂ e a somatostatina, e neurotransmissores como a acetilcolina (Davison *et al.*, 1987).

A **histamina** é libertada pelas células endócrinas presentes no estômago, localizadas na proximidade das células parietais, designadas por células tipo-enterocrofin (ECL). Estas células têm a capacidade de manter uma libertação constante de histamina que é controlada pelos níveis de gastrina e acetilcolina. A histamina atua

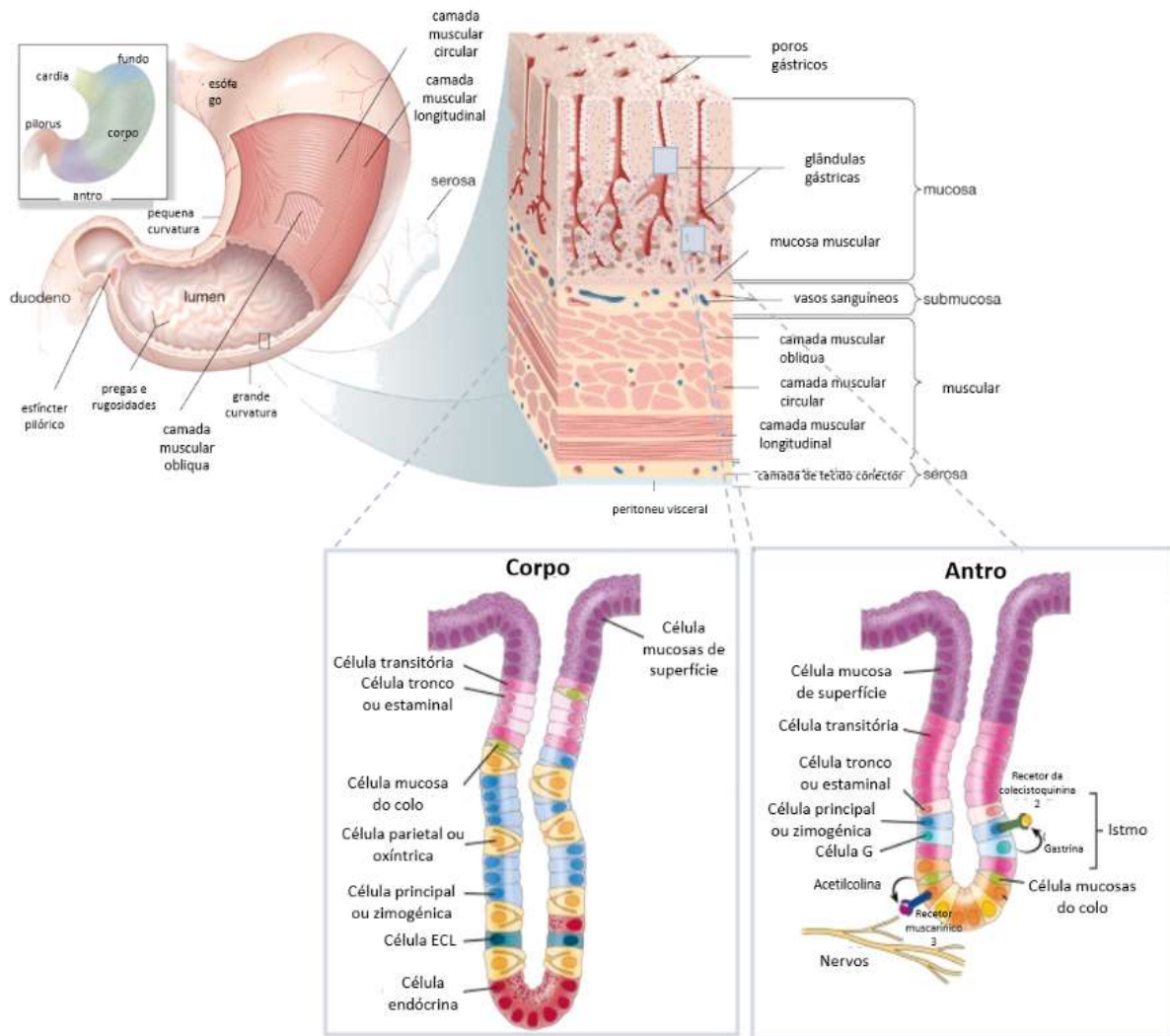


Figura 1. 1 - Esquemática estrutural e histológica da mucosa gástrica com discriminação da composição celular das diferentes zonas. O estômago é composto por cinco zonas principais nomeadamente cárdia, fundo, corpo, antro e pilorus. A parede do estômago é constituída por quatro camadas, serosa, muscular, submucosa e mucosa. A principal diferença entre as camadas relaciona-se com a variedade e frequência dos diferentes tipos celulares como demonstrado na figura através da ilustração do corpo e do antro (Adaptado de Britannica, 2020; Hayakawa *et al.*, 2017).

nos receptores celulares H_2 presentes nas células parietais não tendo no entanto, em níveis basais, capacidade de ativar os receptores H_2 vasculares (Rang *et al.*, 2016; Håkanson *et al.*, 1991).

A **gastrina** é um polipéptido sintetizado pelas células G do antro gástrico (Helander *et al.*, 1993) e constitui uma hormona circulante. A gastrina atua nos receptores da colecistoquinina (CCK_B) e nas células ECL induzindo assim o aumento da libertação de

HCl. A atuação a nível das células ECL, para além de aumentar a libertação da histamina, aumenta indiretamente, a secreção de pepsinogénio, estimula a circulação sanguínea e aumenta a motilidade gástrica. Aminoácidos e pequenos péptidos provenientes da alimentação estimulam diretamente as células secretoras de gastrina (Rang *et al.*, 2016; Prosapio *et al.*, 2021).

A **acetilcolina**, libertada a partir dos neurónios colinérgicos pós-ganglionares, estimula os recetores M₃ das células parietais (Pfeiffer *et al.*, 1990) levando ao aumento intracelular do ião Ca²⁺ e da secreção de ácido. Tem, igualmente, efeitos a nível de outras células nomeadamente as células D do antro o que resulta na inibição da libertação da somatostatina (Rang *et al.*, 2016).

A maior parte das células do trato gastrointestinal produz **prostaglandinas** e as de maior importância são do tipo E2 e I2. As prostaglandinas têm um efeito citoprotetor na mucosa gástrica através do aumento da secreção de bicarbonato (atuação nos recetores EP1/2), aumento da produção de mucina (atuação nos recetores EP4) e redução da libertação de HCl provavelmente devido à sua atuação nos recetores EP2/3 das células ECL (Rang *et al.*, 2016).

A **somatostatina** é um péptido produzido e libertado pelas células D localizadas principalmente na mucosa oxíntica. Esta é uma hormona parácrina que atua nos recetores SST₂ (recetor da somatostatina tipo 2) tendo uma atividade inibitória na libertação de gastrina, libertação de histamina pelas células ECL e libertação de ácido pelas células parietais (Fykse *et al.*, 2005; Allen *et al.*, 2002).

A regulação da atividade das células parietais é bastante complexa e muitas hormonas locais têm, provavelmente, um papel importante na resposta secretora destas células. O modelo atualmente aceite baseia-se no **eixo gastrina-ECL-célula parietal** como mecanismo de controlo da secreção ácida (Figura 1. 2) (Lindström *et al.*, 2001). De acordo com este mecanismo, suportado pela maior parte dos estudos laboratoriais realizados em animais, a etapa inicial do controlo fisiológico da secreção é a libertação de gastrina pelas células G. A gastrina, por sua vez, atua nos recetores CCK_B das células ECL culminando na libertação de histamina podendo ainda ter um efeito secundário direto nas células parietais. A histamina atua nos recetores H₂ presentes nas células parietais, o que resulta num aumento de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) intracelular e ativação da bomba de prótons. Como consequência os iões H⁺ são

secretados para o lúmen gástrico (Shin *et al.*, 2013) que se combinam com iões cloreto formando assim HCl (Katz J, 1991). A estimulação vagal direta pode, igualmente, induzir

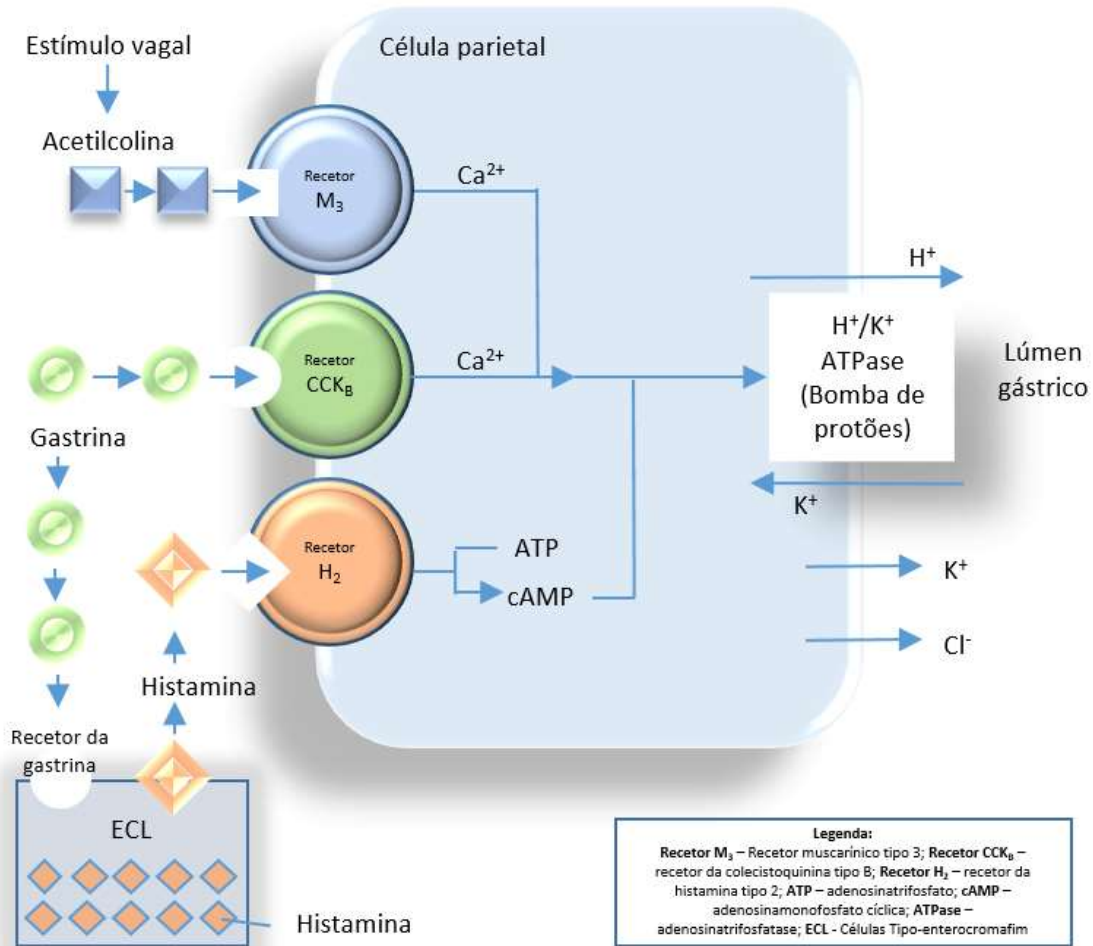


Figura 1. 2 - Esquemática do mecanismo de regulação de produção de ácido clorídrico. O processo de produção de ácido clorídrico é dependente da célula parietal cuja atividade é regulada pela acetilcolina, gastrina e histamina através das suas ligações aos respetivos recetores. Os iões H⁺ são excretados para o lúmen gástrico através da bomba de prótons utilizando para isso ATP. Posteriormente, os iões H⁺ combinam-se com iões Cl⁻ formando HCl (Adaptado de Ritter *et al.*, 2008).

a secreção ácida através da libertação da acetilcolina que atua diretamente sobre os recetores M₃ presentes nas células parietais. A somatostatina exerce, provavelmente, uma influência inibitória nas células G, ECL e células parietais exibindo também efeitos inibitórios sobre as prostaglandinas locais (Fykse *et al.*, 2005; Allen *et al.*, 2002).

O estômago é suscetível a várias patologias manifestando-se, na sua maioria, com sintomatologia semelhante como sejam a dor epigástrica, sensação de queimação, ardor, desconforto, saciedade, distensão, náuseas e vômitos (Hsu *et al.*, 2022; Malik *et al.*, 2021). A úlcera é uma das patologias que atinge o trato gastrointestinal surgindo, mais frequentemente, no estômago e duodeno proximal podendo ainda afetar o esófago, duodeno distal e jejuno embora mais raramente. Caracteriza-se pela presença de lesões na mucosa que podem ser originadas por inúmeros fatores sendo os de maior importância a infeção por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), a utilização abusiva de medicamentos como por exemplo os Anti-inflamatórios Não Esteroides (AINEs) e hábitos tabágicos (Ramakrishnan *et al.*, 2007). Os distúrbios da secreção de HCl são importantes na compreensão da patogénese da úlcera péptica e constituem um alvo terapêutico de excelência.

1.2. Epidemiologia da úlcera gástrica

A incidência da úlcera péptica tal como das suas complicações é variável em todo mundo tendo sofrido alterações ao longo das últimas décadas devido, essencialmente, à descoberta do *H. pylori* como principal fator etiológico da doença e da relação estabelecida entre o desenvolvimento da patologia e a utilização prolongada de AINEs (Azhari *et al.*, 2018).

Todos os anos, a úlcera gastrointestinal afeta cerca de 4 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo que 10-20% dos doentes sofre complicações e 2-14% desenvolve úlcera perforativa (Thorsen *et al.*, 2013).

Na Europa, Espanha é o país cuja incidência anual de úlcera péptica complicada e não complicada é a mais elevada, registando aproximadamente 141,8 novos casos por 100.000 indivíduos (Azhari *et al.*, 2018). Já o país com a incidência mais baixa é o Reino Unido com aproximadamente 23,9 casos por 100.000 indivíduos (Azhari *et al.*, 2018). Em Portugal e segundo o Instituto Nacional de Estatística, a úlcera gastrointestinal causou 212 mortes no ano de 2017. Cerca de 81% dos óbitos por esta causa foram de indivíduos com idades acima de 65 anos, e cerca de 63% de pessoas com 75 e mais anos. No país, a taxa bruta de mortalidade devido a úlcera péptica, em 2017, foi de 2,1 óbitos

por 100 mil habitantes (2,4 para os homens e 1,8 para as mulheres) (Instituto Nacional de Estatísticas, 2017).

Nos Estados Unidos da América (EUA), 1 em cada 10 cidadãos sofre de úlcera péptica cujos tratamentos, diretos e indiretos, requerem um gasto anual de aproximadamente 3,4 mil milhões de dólares. A incidência da patologia tem diminuído nos países ocidentais desde 1970 o que coincidiu com a introdução dos antagonistas dos recetores H₂ na prática clínica (Yuan *et al.*, 2006).

1.3. Mecanismo da doença

Em condições normais, existe um equilíbrio fisiológico entre a produção e libertação de ácido gástrico e a ação das defesas da mucosa gástrica (Flemstrom & Turnberg, 1984). A úlcera gástrica resulta de um desequilíbrio entre os fatores com função protetora da mucosa gástrica e os fatores considerados agressores e causadores da patologia (Malik *et al.*, 2021). As situações de desequilíbrio resultam em lesões da mucosa gástrica e conseqüentemente em ulceração. Os fatores agressores como o uso abusivo de medicamentos como AINEs, infeções por *H. pylori*, hábitos tabágicos, consumo exagerado de álcool, sais biliares, aumento da produção de ácido gástrico e pepsina podem alterar os mecanismos de defesa (Direção Geral da Saúde, 2011; Anand, 2021). Os mecanismos de defesa gástrica incluem as *tight intercellular junctions*, muco, bicarbonato, prostaglandinas, circulação sanguínea local, restituição celular e renovação epitelial (Turnberg LA, 1985).

1.3.1. Fisiopatologia da úlcera causada por *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori é um bacilo gram negativo em forma de espiroqueta, frequentemente encontrado no epitélio gástrico nomeadamente na superfície das células parietais (Marshall & Warren, 1984). Esta bactéria é responsável por 90% de úlceras duodenais e 70 a 90% de úlceras gástricas (Malik *et al.*, 2021). É mais prevalente na fração populacional com reduzidas capacidades socioeconómicas e é frequentemente adquirido na infância (Malik *et al.*, 2021). O mecanismo através do qual

H. pylori induz o desenvolvimento de diferentes tipos de lesões na mucosa gástrica não está completamente elucidado, no entanto, sabe-se que causa inflamação da mucosa gástrica que, quando não tratada, torna-se crônica. O microrganismo apresenta vários fatores de virulência (Quadro 1. 1) nomeadamente os fatores de colonização como a enzima urease, o flagelo e quimiotaxia, proteínas superficiais ou adesinas como BabA, SabA e OipA, e fatores de patogenicidade como CagA, VacA e HtrA (Muzaheed, 2020). Este tipo de infeções pode resultar tanto em hipo- como em hipercloridria, dependendo da duração do processo infeccioso e da região anatómica do estômago predominantemente infetada, o que por sua vez determina o tipo de úlcera péptica envolvida. Porém, de um modo geral, as infeções por *H. pylori*, quer sejam de natureza aguda ou crônica, encontram-se frequentemente associadas a uma diminuição da secreção de ácido clorídrico essencial para a sobrevivência e colonização da bactéria no estômago. O mecanismo por de trás da redução da acidez gástrica em infeções provocadas por *H. pylori* ainda não é claro. Sabe-se, no entanto, que ocorre o aumento da produção de citocinas como a interleucina 1 β (Noach *et al.*, 1994) que tem uma ação inibitória na produção de ácido gástrico (Wallace *et al.*, 1991). Estudos realizados em células parietais isoladas demonstraram que a *H. pylori* é capaz de inibir diretamente a secreção de ácido (Cave *et al.*, 1989) atuando na subunidade alfa da H⁺/K⁺ ATPase (Kuna *et al.*, 2019; Qureshi *et al.*, 2019) ou indiretamente através da ativação dos neurónios sensoriais responsáveis pela libertação de péptido relacionado com o gene da calcitonina (do inglês, *calcitonin gene-related peptide* - CGRP) que por sua vez contribui para a estimulação da secreção de somatostatina com a consequente inibição da libertação da histamina e inibição da produção da gastrina (Zaki *et al.*, 2013).

Embora a formação de úlceras gástricas seja maioritariamente associada à hiposecreção ácida, 10-15% dos doentes com infeções por *H. pylori* têm o aumento da secreção gástrica causado pelo aumento da histamina e pepsina com consequente aumento da produção de HCl e redução da somatostatina (Kuna *et al.*, 2019).

Quadro 1. 1 - Funções dos fatores de virulência do *H. pylori* (Muzaaheed, 2020).

Fator de virulência	Potencial efeito bioquímico
Fatores de colonização	
Urease	Neutralização do ácido e ativação dos neutrófilos e plaquetas com conseqüente inflamação gástrica
Flagelo	Mobilidade da bactéria, colonização dos tecidos e infecção persistente
Quimiotaxia	Formação de um biofilme favorável à indução de processos oncogênicos e desenvolvimento de resistência à antibioterapia
Proteínas superficiais (adesinas)	
BabA	Ligação do microrganismo às células epiteliais e indução da quebra da dupla cadeia de ADN
SabA	Ligação às células epiteliais e colonização
OipA	Lesão da membrana da mucosa gástrica e indução da apoptose celular
Fatores de patogenicidade	
CagA	Aumento da proliferação celular e indução da expressão da IL-8
VacA	Indução da formação de vacúolos citoplasmáticos e da apoptose celular
HtrA	Entrega do CagA

1.3.2. Fisiopatologia da úlcera causada por AINEs

Os AINEs são fármacos frequentemente utilizados no tratamento da dor e da inflamação sendo a úlcera péptica a sua maior limitação (Takeuchi, 2012; Vane & Botting, 1998). O mecanismo das lesões GI associadas ao uso abusivo de AINEs relaciona-se com a inibição sistêmica das ciclo-oxigenases constitutivas do tipo 1 (COX-1) que se encontram presentes na maior parte das células e são responsáveis pela síntese de prostaglandinas (PG) (Figura 1. 3) (Kuna *et al.*, 2019; Drini, 2017; Vane & Botting, 1998). A conseqüente redução da síntese das PG está associada à diminuição do fluxo sanguíneo na mucosa, diminuição da secreção de muco e bicarbonato e inibição da proliferação celular (Malagelada *et al.*, 1986). No entanto, as diferentes propriedades físico-químicas dos AINEs, causam diferenças na sua toxicidade (McCarthy DM, 1999). Os AINEs interferem com o processo de fosforilação oxidativa mitocondrial, dando assim início à lesão. Quando expostos ao ácido gástrico (pH 2), os AINEs sofrem protonação e atravessam a membrana celular entrando para dentro da célula epitelial, onde sofrem ionização libertando íons H⁺. Na forma ionizada os AINEs não têm a capacidade de atravessar a membrana celular acumulando-se no meio intracelular onde interferem

com a fosforilação oxidativa contribuindo, dessa forma, para a redução da produção de energia pela mitocôndria, redução da permeabilidade e integridade celular (Kuna *et al.*, 2019). Todos os AINEs com exceção do ácido acetilsalicílico, aumentam, ainda, a

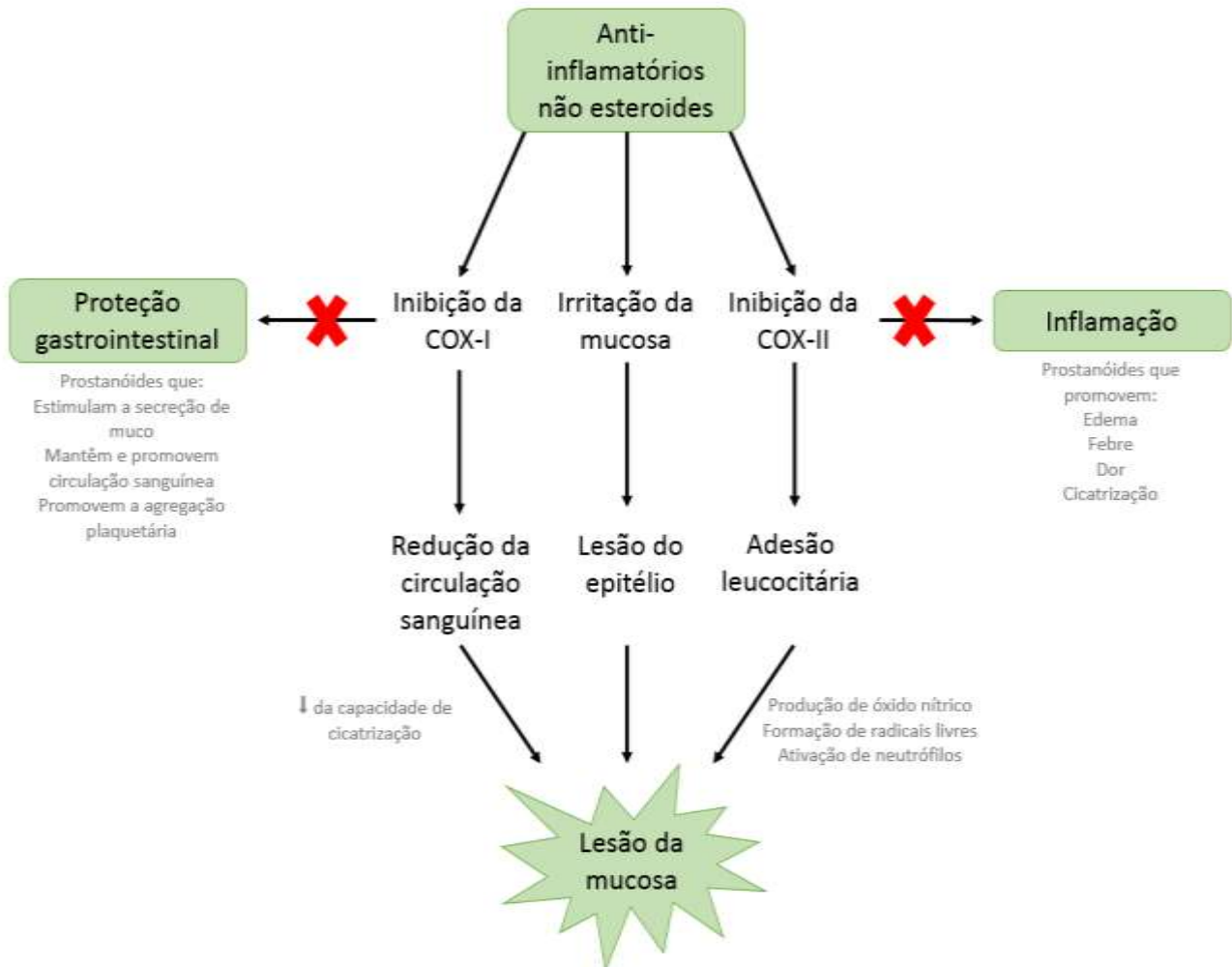


Figura 1. 3 - Fisiopatologia da úlcera gástrica causada por AINEs (Adaptado de: Wallace, 2020).

motilidade gástrica que por sua vez constitui uma causa de distúrbios microvasculares contribuindo para a interação entre os neutrófilos e o endotélio (Tanaka *et al.*, 2002) (Figura 1. 4). Os neutrófilos estão associados às lesões causadas pelos AINEs, recrutam quimiotaxinas para o local da lesão e amplificam a resposta inflamatória. No entanto, vários estudos demonstraram que a neutralização dos neutrófilos com anticorpos monoclonais em monoterapia, não previne o surgimento de úlcera péptica sendo provável que a infiltração destas células seja um evento secundário devido à hipermotilidade e não devido à lesão gástrica (Takeuchi, 2012; Tanaka *et al.*, 2002).

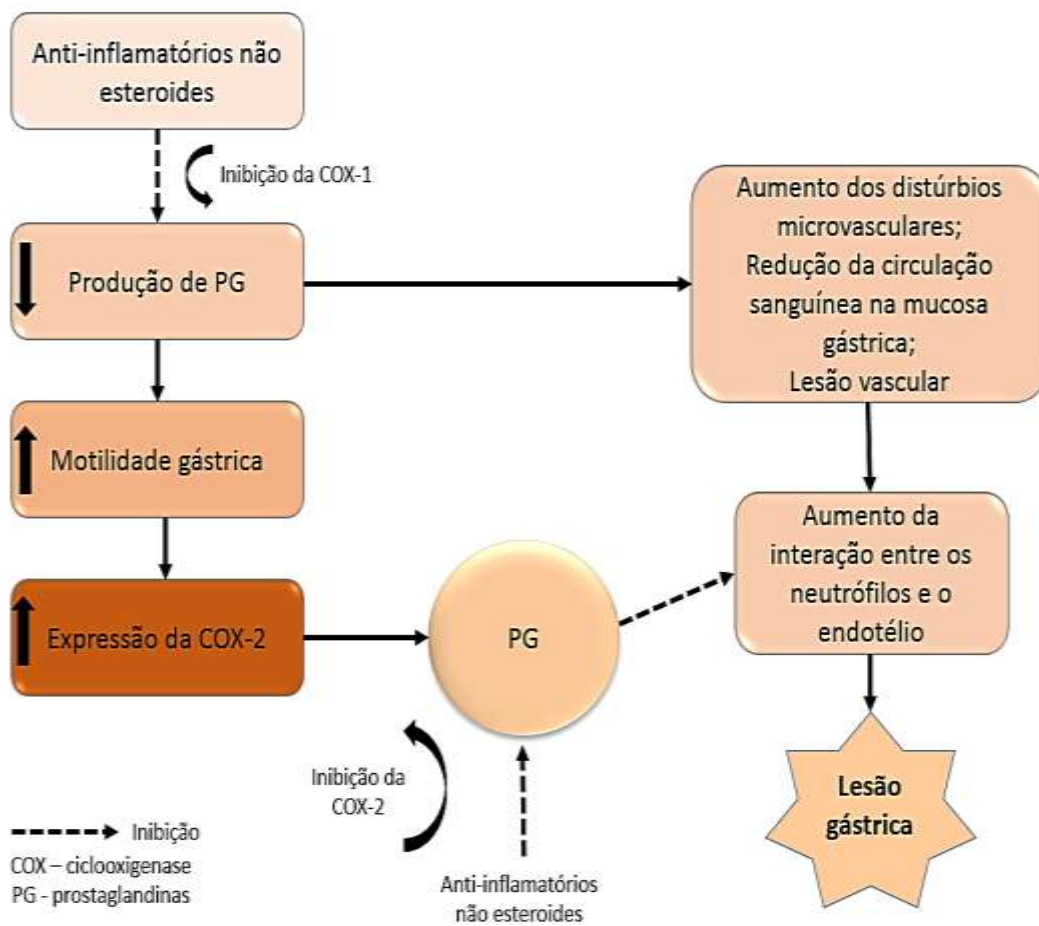


Figura 1. 4 - Hipótese explicativa da relação entre a toma de AINEs, motilidade gástrica e distúrbios microvasculares. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) causam hiperatividade gástrica, distúrbios microvasculares e ativação dos neutrófilos, fatores que causam lesão gástrica. A hiperatividade gástrica e os consequentes distúrbios microvasculares devem-se à diminuição de produção de prostaglandinas (PG) causada pela inibição da produção da COX-1. A inibição da COX-1, por sua vez, causa o aumento da expressão da COX-2 e a produção de prostaglandinas induzida pela COX-2 pode suprimir a interação entre os neutrófilos e o endotélio (Adaptado de Takeuchi K, 2012).

1.3.3. Fisiopatologia da úlcera péptica causada pelo tabaco e álcool

Para além dos fatores de risco já referidos, o fumo do tabaco é igualmente um dos que mais contribui para o desenvolvimento de úlceras pépticas. Um estudo realizado nos EUA entre 1997 e 2003 revelou que a prevalência de úlcera péptica é praticamente o dobro em fumadores (11,43%) em relação aos não fumadores (6,00%) (Garrow *et al.*, 2010). Um outro estudo realizado na região de Aragon, Espanha, revelou que a incidência da úlcera gástrica era duas vezes maior em indivíduos fumadores em relação aos não fumadores (Márquez *et al.*, 1989). O fumo do tabaco tem propriedades inibitórias no processo de proliferação celular normal e também induz a apoptose das células epiteliais que compõem a mucosa gástrica (Figura 1. 5). A renovação celular constitui um mecanismo de proteção natural e tem um papel importante no processo de cura da úlcera péptica (Li *et al.*, 2014). A indução da apoptose deve-se provavelmente, às espécies reativas de oxigénio presentes no fumo do tabaco (Figura 1. 6). Evidências referem que o fumo do tabaco aumenta a produção basal de HCl através da estimulação dos recetores H₂ pela histamina libertada durante o processo de desgranulação dos mastócitos e também através do aumento da capacidade secretória das células parietais. Os investigadores concluíram que injeções de nicotina aumentam

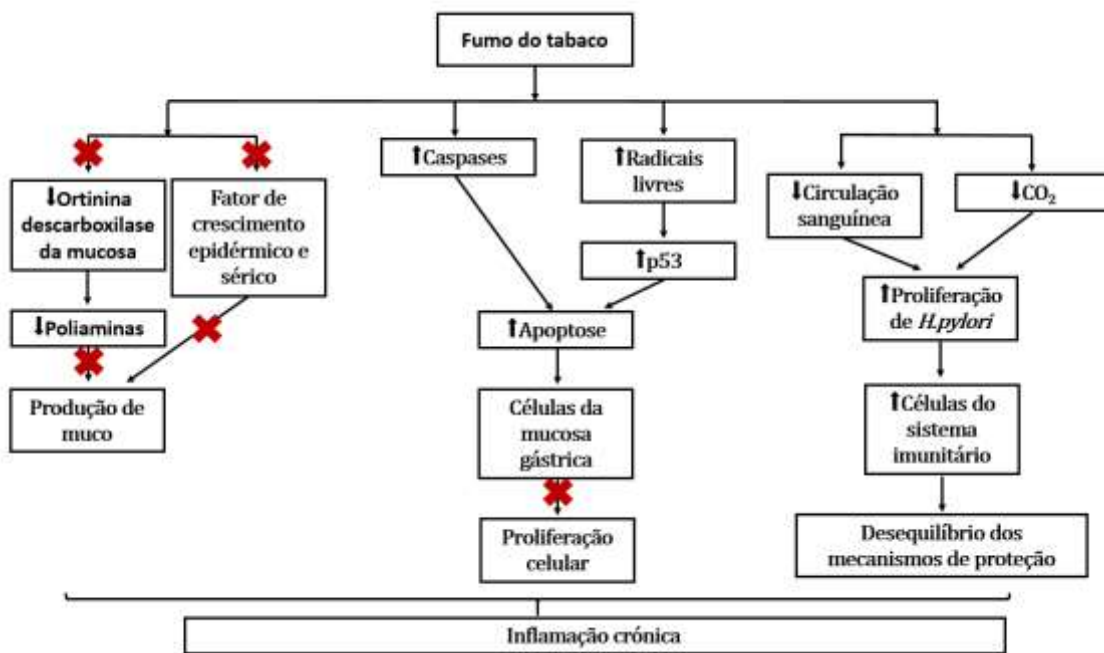


Figura 1. 5 - Fisiopatologia da úlcera gástrica agravada pelo fumo do tabaco (Adaptado de Li *et al.*, 2014).

a concentração de iões H^+ e Cl^- nas secreções gástricas (Li *et al.*, 2014; Maity *et al.*, 2003). O fumo do tabaco estimula igualmente a secreção de pepsinogénio através do aumento do número de células zimogénicas e/ou do aumento da sua capacidade secretória. Ocorre, igualmente, uma diminuição da produção de bicarbonato, aumento da concentração e do refluxo de sais biliares e diminuição da produção de prostaglandinas do tipo E_2 tendo ainda um efeito negativo a nível da produção de muco (Maity *et al.*, 2003; Muller-Lissner S, 1985). Por outro lado, o consumo abusivo de álcool resulta no aumento de leucotrienos do tipo B_4 , xantina oxidase e mieloperoxidase e contribui para

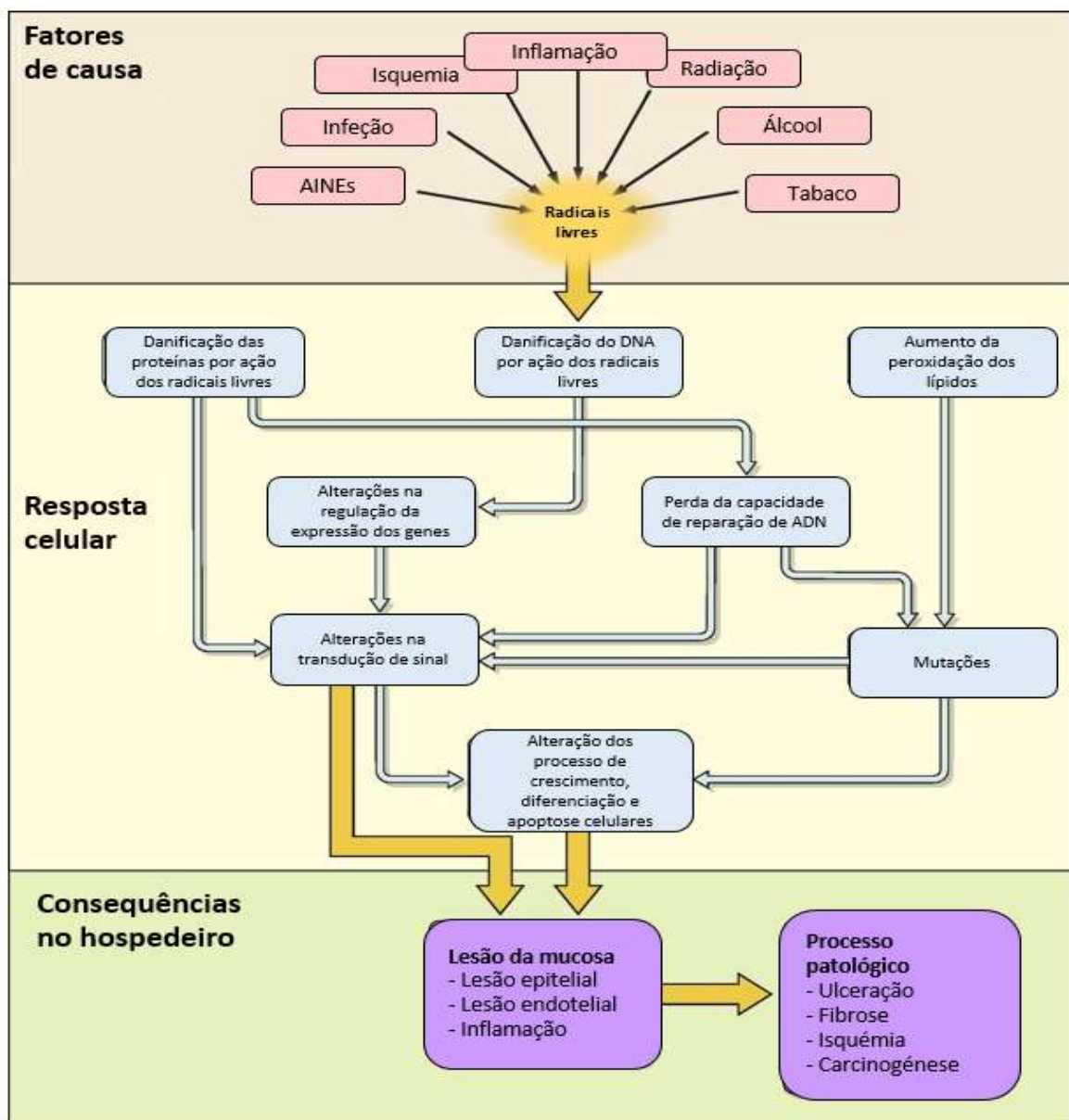


Figura 1. 6 - Esquematização do mecanismo fisiopatológico das espécies reativas de oxigénio (Adaptado de: Bhattacharyya *et al.*, 2014).

a redução da produção de muco. A úlcera péptica é agravada quando ocorre o consumo concomitante de álcool e tabaco (Maity *et al.*, 2003). Salih *et al.*, demonstraram que o consumo abusivo de álcool é um fator de risco para o desenvolvimento e agravamento de úlcera péptica quando existe em simultâneo com outros fatores de risco como a infecção por *H. pylori* ou toma abusiva de AINEs (Salih *et al.*, 2007).

1.3.4. Fisiopatologia da úlcera péptica causada por outros fatores (*stress*)

A úlcera péptica idiopática constitui aproximadamente 20% dos casos de úlceras (Konturek S *et al.*, 2003) sofrendo um constante aumento a nível mundial (Chung *et al.*, 2015). Após a descoberta da relação da causalidade entre o consumo de AINEs e infecção por *H. pylori* com a patologia, todos os estudos foram direcionados para essas temáticas tendo outras causas ficado esquecidas. Na literatura, vários autores referem que os fatores psicossociais como o *stress*, depressão e ansiedade são a causa do atraso no processo de cura de uma úlcera gastrointestinal. Isso sugere que os referidos fatores influenciam os mecanismos biológicos que afetam o desenvolvimento de uma úlcera (Deding *et al.*, 2016). Um estudo realizado em ratos demonstrou que o *stress* fisiológico provoca inflamação da mucosa gástrica, infiltração de leucócitos, aumento das espécies reativas de oxigénio e o aumento da expressão de citocinas pro-inflamatórias (Yisireyli

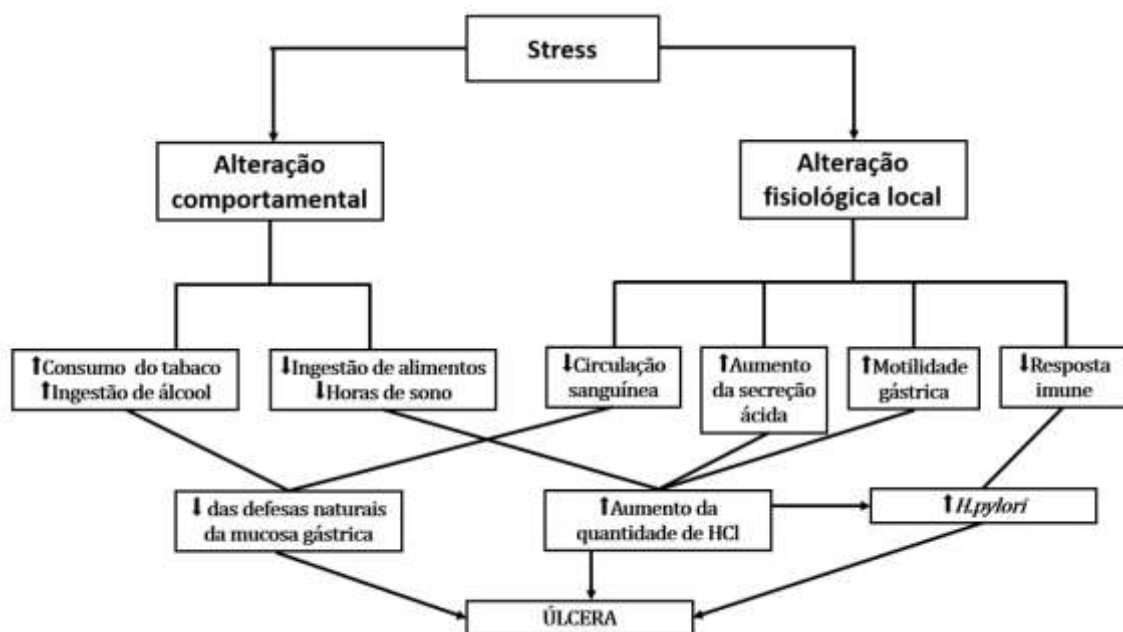


Figura 1. 7 - Esquematização dos mecanismos contributivos para o desenvolvimento ou agravamento de úlcera por *stress* (Adaptado de Levenstein, 2002).

et al., 2020). Levenstein *et al.*, reportaram que o *stress* psicossocial aumenta a incidência de úlcera péptica tendo efeitos similares aos causados por *H. pylori* (Levenstein *et al.*, 2015).

São vários os fatores condicionantes de uma úlcera péptica causada por *stress* nomeadamente o aumento da secreção ácida, isquemia da mucosa e o refluxo do conteúdo intestinal para o estômago (Figura 1. 7) (Berndt *et al.*, 1978). Foi demonstrado o aumento da quantidade de histamina presente nos mastócitos em situações de *stress* o que pode explicar o aumento da secreção ácida (Eutamene *et al.*, 2003). A hipoperfusão gástrica deve-se a um desequilíbrio entre as necessidades e o aporte de oxigénio resultando em isquemia e consequentemente em lesões da mucosa gástrica. Como resultado da isquemia, a capacidade de dissipação dos iões H^+ é reduzida, fator que contribui para a morte celular e lesão da mucosa (Stollman *et al.*, 2005; Miller TA., 1987).

2. Abordagem terapêutica da úlcera gástrica

A abordagem terapêutica de doentes com úlcera gástrica confirmada passa por uma fase inicial de avaliação da etiologia da úlcera com o intuito de adequar o tratamento a implementar. Assim, deve ser primeiramente identificada a possível causa subjacente, como são exemplo a toma regular, frequente ou abusiva de medicamentos, entre eles, o ácido acetilsalicílico, os AINEs, os corticosteroides ou até a própria dieta, com elevado consumo de citrinos e outros produtos que aumentam a produção de ácido ou danificam as defesas da mucosa (álcool, tabaco, cafeína e bebidas gaseificadas). Antes de iniciar qualquer terapêutica, a causa aparente deve ser eliminada, controlada ou inclusivamente substituída quando se revela ser de natureza iatrogénica (Direção Geral da Saúde, 2011).

2.1. Abordagem terapêutica da úlcera péptica causada por AINEs

A toma de AINEs não seletivos da COX-2 é uma das principais causas de úlceras pépticas (Kuna *et al.*, 2019). É recomendado o abandono da terapêutica com AINEs em doentes com úlcera péptica ou, quando a administração não pode ser descontinuada, deve ser administrado, em simultâneo e durante todo o tratamento, um **inibidor da bomba de prótons (IBP)** (Kamada *et al.*, 2021; Anand, 2021). As *Guidelines* baseadas em evidências indicam que o abandono da terapêutica com AINEs resulta, na maior parte dos casos, em cura espontânea da úlcera não sendo necessário um tratamento farmacológico (Kamada *et al.*, 2021). Ainda assim, e de modo a potenciar o processo de cura, recorre-se frequentemente aos IBP ou aos Antagonistas dos Recetores Histamínicos do tipo H₂ (ARH₂) (Kamada *et al.*, 2021). Foi, ainda, demonstrado através de estudos comparativos, que a taxa de cura é maior e a probabilidade de reincidência é menor em indivíduos cuja terapêutica inclui IBP em comparação com os ARH₂ (Kamada *et al.*, 2021; Drini, 2017).

Os IBP constituem um grupo farmacológico utilizado numa variedade de patologias relacionadas com distúrbios na produção de ácido no estômago (Strand *et al.*, 2017). O primeiro IBP utilizado foi o omeprazol que é, ainda hoje, dos fármacos mais prescritos no tratamento de afeções pépticas (Strand *et al.*, 2017; Yu *et al.*, 2017). Os

IBP inibem, irreversivelmente, a bomba de prótons H^+/K^+ ATPase, que tem um papel crucial na última etapa do processo de produção de HCl (Figura 2. 1) (Yu *et al.*, 2017; Shin *et al.*, 2013). Tanto a secreção ácida basal como a estimulada por alimentos sofrem redução. Sendo o fármaco uma base fraca com um pKa médio de aproximadamente 4 (Shin *et al.*, 2008), acumula-se em ambiente ácido dos *canaliculi* das células parietais onde é capaz de reagir com a ATPase. As suas características físico-químicas permitem-lhe essa acumulação preferencial conferindo assim especificidade quanto ao local de ação (Yu *et al.*, 2017). A administração oral é a via de administração mais frequente e preferencial para estes fármacos existindo, no entanto, algumas preparações injetáveis disponíveis no mercado. O omeprazol é um caso particular, por sofrer uma rápida degradação a pH ácido do estômago, é administrado em formas farmacêuticas gastrorresistentes. A absorção dos IBP ocorre no intestino delgado no entanto exercem o seu efeito nos *canaliculi*. Embora a semivida deste grupo de fármacos seja de aproximadamente 1 hora, uma dose diária única é capaz de inibir a secreção ácida por 2-3 dias seguintes. Isso é explicado pela acumulação do fármaco nos *canaliculi* e pela irreversibilidade da sua ação nas bombas de H^+/K^+ ATPase (Ferron *et al.*, 2001; Gedda *et al.*, 1995). No entanto, os IBP não inibem todas as bombas de prótons presentes no estômago, nem todas as bombas encontram-se ativas durante a semivida do fármaco no sangue por isso apenas 70% sofre inibição (Gedda *et al.*, 1995). Por esta razão, são necessários, aproximadamente, cerca de 2 a 3 dias desde o início do tratamento para ser atingido o *steady state* da inibição da secreção ácida (Gedda *et al.*, 1995). Na generalidade, os IBP são fármacos bastante seguros, no entanto, e devido ao seu uso generalizado, têm sido associados a alguns efeitos adversos nomeadamente dor abdominal, diarreia por superinfecção de *Clostridium difficile* (*C. difficile*), obstipação,

náuseas e vômitos (Yu *et al.*, 2017). Casos mais raros levaram a FDA (*Food and Drug Administration*) a lançar o alerta sobre o possível risco de fraturas relacionadas com osteoporose e hipomagnesémia (*Food and Drug Administration*, 2011).

Estudos clínicos têm demonstrado correlação entre a toma de IBP e o aumento significativo do risco de osteoporose ou fraturas devidas à osteoporose (Yu *et al.*, 2017). Yang *et al.*, conduziram um estudo de caso-controlo para avaliar a relação entre a toma prolongada de IBP e fraturas de anca. Os resultados demonstraram que a probabilidade

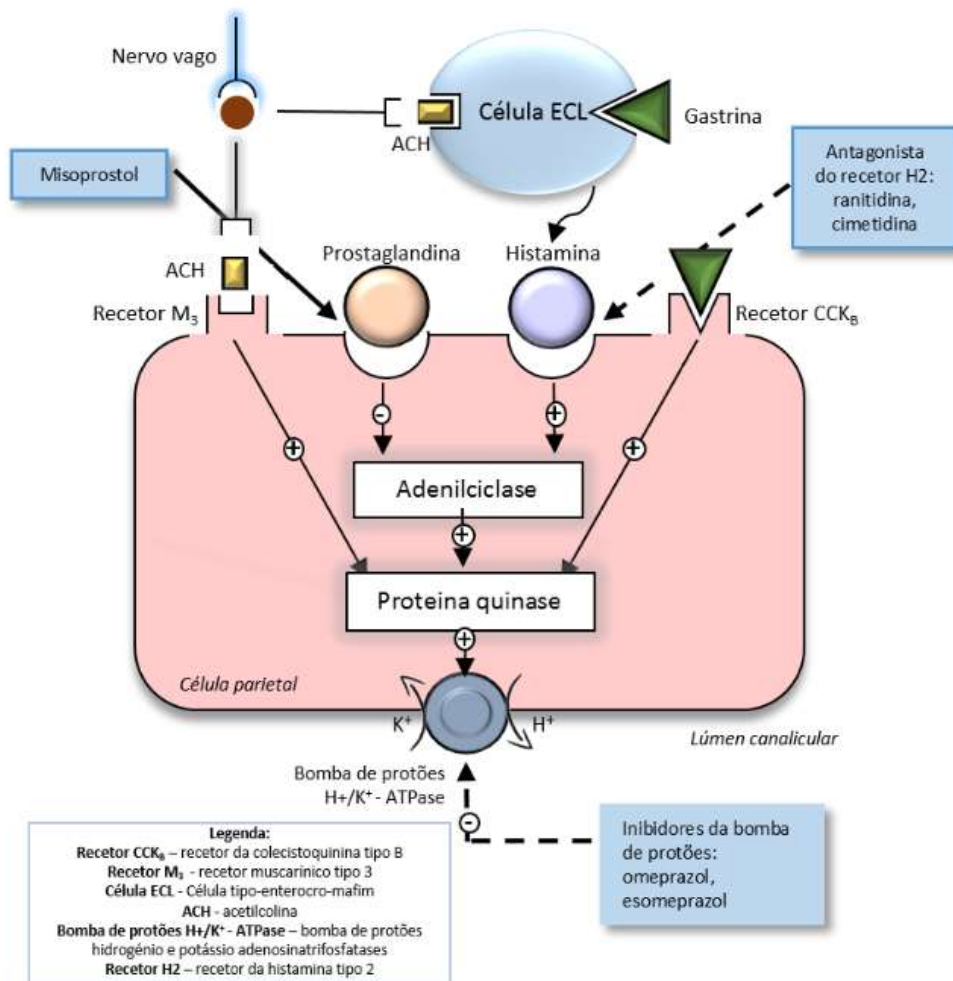


Figura 2. 1 - Mecanismo de regulação das bombas de prótons e a ação dos diferentes fármacos na sua inibição. A bomba de prótons ATPase localiza-se na célula parietal e é regulada pela acetilcolina, prostaglandinas, histamina e gastrina. Existem ainda diferentes grupos farmacológicos que constituem substâncias exógenas reguladoras da bomba de prótons como misoprostol, antagonistas dos recetores de histamina 2 e os inibidores diretos da bomba de prótons (Adaptado de Wolfe *et al.*, 2000).

de ocorrência de fratura de anca em indivíduos sob terapêutica de IBP prolongada com duração de um ano era inferior à terapêutica com duração de quatro anos (Yang *et al.*, 2006). As hipóteses propostas para a relação entre a toma de IBP e osteoporose relacionam-se com a diminuição da absorção de cálcio no intestino por sua vez causado pela hipocloridria provocada pela toma destes medicamentos. A diminuição da concentração sérica de cálcio afeta negativamente a formação óssea promovendo ainda a reabsorção do cálcio pelos osteoclastos o que leva à diminuição da densidade mineral óssea (Boyce BF, 2009). Existe uma segunda hipótese para a relação de causalidade entre a toma de IBP e a osteoporose que se relaciona com a possível inibição de uma ATPase do tipo vacuolar presente nos osteoclastos. Essa inibição reduz o *turnover* ósseo, processo de regulação da reabsorção e formação óssea tendo efeitos deteriorantes no osso (Costa-Rodrigues *et al.*, 2013).

A hipomagnesémia associada à toma de IBP é rara no entanto é reconhecida como um grave problema devido às possíveis complicações fatais. As reações adversas associadas são tétano, convulsões, delírios e arritmias cardíacas. Uma meta-análise de nove estudos reportou um efeito estatisticamente significativo da terapêutica com IBP no risco de desenvolver hipomagnesémia (Cheungpasitporn *et al.*, 2015). O mecanismo da hipomagnesémia causada por IBP ainda não é totalmente conhecido (Mackay *et al.*, 2010). Alguns estudos demonstram que doentes que sofrem deste efeito adverso têm igualmente uma redução na excreção urinária de magnésio o que sugere que esta anormalidade eletrolítica é extra-renal (Bai *et al.*, 2012; Florentin *et al.*, 2012). Ainda não existe nenhum mecanismo explicativo para este fenómeno no entanto pode dever-se à interferência direta dos IBP nos canais transportadores de magnésio ou às alterações de pH do lúmen gástrico (Mackay *et al.*, 2010; Florentin *et al.*, 2012).

Os **antagonistas dos recetores histamínicos H₂ (ARH₂)** são dos fármacos mais antigos ainda hoje utilizados e a sua descoberta e desenvolvimento permitiram um avanço significativo na abordagem terapêutica da úlcera péptica nos anos de 1970 (Pounder R, 1988). Os ARH₂ antagonizam, através da inibição competitiva, todos os recetores H₂ incluindo os que se localizam no estômago contribuindo assim para a redução da secreção gástrica de ácido (Brenner & Stevens, 2013). Estes fármacos contribuem para a redução da secreção ácida basal mas também da secreção ácida estimulada pela ingestão de alimentos (Pounder *et al.*, 1976). Inúmeros ensaios clínicos

indicam que os ARH₂ promovem diretamente a cicatrização da úlcera gástrica (Deakin *et al.*, 1992). Os fármacos mais frequentemente utilizados são a cimetidina, ranitidina, nizatidina e famotidina (Deakin *et al.*, 1992). Os ARH₂ são normalmente administrados pela via oral e são bem absorvidos no entanto, estão disponíveis no mercado preparações farmacêuticas para administração intramuscular e intravenosa (Farzam *et al.*, 2021). Os efeitos adversos são raros, ainda assim os mais reportados foram diarreia, náuseas e vômitos, tonturas, dor muscular, erupções cutâneas, dores de cabeça entre outros (Freston JW, 1982).

2.2. Abordagem terapêutica da úlcera péptica causada por *Helicobacter pylori*

Sendo o *H. pylori* um agente patogénico não comensal do trato GI, a abordagem farmacológica da úlcera gástrica causada pelo mesmo deve incluir uma terapêutica de erradicação do microrganismo. Segundo a Direção Geral da Saúde e a *American College of Gastroenterology*, como **primeira linha**, recorre-se a uma **terapia tripla** durante 14 dias com **IBP, amoxicilina e claritromicina** (Direção Geral da Saúde, 2011; Kamada *et al.*, 2021). Segundo as *Guidelines* da *American College of Gastroenterology*, a **terapia quadrupla** constitui igualmente a **primeira linha** de tratamento e consiste na utilização de um **IBP** ou **ARH₂, bismuto, metronidazol e tetraciclina** durante 14 dias (Chey *et al.*, 2017; Fashner *et al.*, 2015). Doentes com sintomas persistentes e episódios recorrentes devem prolongar a toma de IBP por 4-8 semanas ao fim das quais devem ser submetidos a uma nova avaliação médica. A suspensão da toma de IBP nunca deve ser abrupta mas sim gradual. É aconselhável uma redução da dose diária para metade durante duas semanas que antecedem o término da terapêutica ao fim das quais, o IBP pode ser substituído por ARH₂ ou **antiácidos** em SOS com o intuito de controlar a recidiva dos sintomas ou aliviar sintomas esporádicos (Direção Geral da Saúde, 2011). As abordagens terapêuticas de primeira linha evidenciam uma taxa de 70-90% de erradicação de *H. pylori* (Chey *et al.*, 2017; Fashner *et al.*, 2015).

Uma **terceira terapêutica** possível, consiste num tratamento com **IBP** e **amoxicilina** durante 5 dias após os quais a amoxicilina é substituída por **claritromicina** e **tinidazol** pelo mesmo período de tempo. A taxa de erradicação de *H. pylori*

recorrendo-se à terapêutica sequencial encontra-se acima dos 90% (Chey *et al.*, 2017; Fashner *et al.*, 2015).

Os IBP são, como já foi referido, fármacos utilizados no controlo da secreção ácida no estômago no entanto, os benzimidazóis como omeprazol e lansoprazol demonstraram uma forte atividade *in vitro* contra *H. pylori* (Hirai *et al.*, 1995; Yu *et al.*, 2017). A atividade antibacteriana dos fármacos referidos reside na sua similaridade estrutural aos imidazóis nomeadamente o metronidazol. Sabe-se que todos os benzimidazóis que contêm na sua estrutura molecular um anel de piridina, exibem alguma atividade contra *H. pylori*. No entanto, ensaios clínicos realizados com IBP falharam quando se testou a possibilidade de monoterapia (Malfertheiner *et al.*, 1999). Este fenómeno pode ser explicado pela sua instabilidade em pH ácido, concentração insuficiente para exercer atividade nas camadas mais profundas da mucosa gástrica onde se encontra alojado o *H. pylori* e devido à sua semivida curta (Yu *et al.*, 2017).

A **amoxicilina** é um fármaco pertencente à classe de antibióticos β -lactâmicos ou, também vulgarmente designados de penicilinas, que atua contra uma grande variedade de bactérias gram positivas e ainda algumas gram negativas. A amoxicilina interfere no processo de síntese da parede celular bacteriana atuando a nível da transpetidase bacteriana, enzima responsável pela transreticulação peptídica (Brenner & Stevens, 2013; Weber *et al.*, 1984). A amoxicilina é, frequentemente, administrada em conjunto com o ácido clavulânico, um inibidor das beta-lactamases bacterianas que impede a destruição do fármaco pelas mesmas (Weber *et al.*, 1984).

A infeção por *C. difficile* constitui um fator importante de mortalidade e morbidade e é um dos efeitos secundários resultantes tanto da toma de IBP como de amoxicilina (Brenner & Stevens, 2013; Ogielska *et al.*, 2015). Um estudo com 135 doentes demonstrou que um dos maiores riscos de infeção é o tratamento prolongado com os IBP (Ogielska *et al.*, 2015). Os IBP provocam alterações no pH do intestino podendo resultar no sobrecrecimento de *C. difficile* o que aumenta o risco de infeção no trato GI (Ogielska *et al.*, 2015). São, no entanto, necessários mais estudos clínicos para que seja estabelecida e compreendida a relação de causalidade (Yu *et al.*, 2017). A amoxicilina, por sua vez, interfere com a flora natural do intestino permitindo o sobrecrecimento de *C. difficile*. Kassavin *et al.* (2013) demonstraram, através de um estudo retrospectivo, que a probabilidade de superinfeção por *C. difficile* é maior em

doentes que realizaram a terapêutica combinada com IBP e amoxicilina do que em doentes que receberam cada um dos fármacos em monoterapia. Os resultados desse estudo podem ser justificados com um possível sinergismo entre os fármacos no que respeita ao aumento da suscetibilidade do indivíduo para o desenvolvimento de infeções oportunistas (Kassavin *et al.*, 2013).

A **claritromicina** é um fármaco pertencente à classe de antibióticos macrólidos cujo mecanismo de ação consiste na inibição da síntese proteica bacteriana. O fármaco ao ligar-se à subunidade 50S dos ribossomas, impede o crescimento da cadeia peptídica inibindo a adição de aminoácidos à proteína em formação o que culmina no bloqueio do processo de tradução do mRNA. Como os ribossomas bacterianos são extremamente conservados intra e interespecies, a claritromicina é considerada um antibiótico de largo espectro (Brenner & Stevens, 2013; Ritter *et al.*, 2008).

As **tetraciclinas** são antibióticos de largo espectro de ação que atuam através da inibição do processo de síntese proteica pelas bactérias (Rasmussen *et al.*, 1991). O fármaco liga-se especificamente à subunidade ribossomal 30S, bloqueando a ligação do tRNA ao complexo mRNA-ribossoma (Rasmussen *et al.*, 1991). Como consequência, o processo de tradução é inibido e a célula perde a capacidade de crescer e replicar. O mecanismo de atuação das tetraciclinas define-as como agentes bacteriostáticos (Smilack *et al.*, 1991).

Os **probióticos** têm sido estudados ao longo do tempo, embora não em grande escala, como uma possível terapêutica adjuvante no alívio dos sintomas da úlcera e no auxílio da ação das terapêuticas primárias. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define os probióticos como microrganismos vivos que conferem benefícios ao hospedeiro quando administrados em quantidades adequadas (Najm, 2011; Ayala *et al.*, 2014). *Saccharomyces boulardii* é uma levedura não patogénica que, quando adicionada aos regimes *standart* de erradicação de *H. pylori* em crianças, potencia os efeitos dos fármacos e reduz significativamente a incidência de efeitos adversos como náuseas, vômitos, diarreia e dores de cabeça (Sachdeva *et al.*, 2009; Wang *et al.*, 2014). A utilização concomitante de lactoferrina bovina ou probióticos do leite fermentados durante a terapia tripla de erradicação de *H. pylori*, potencia a eliminação do microrganismo (Wang *et al.*, 2014). A lactoferrina bovina é uma glicoproteína de ligação

ao ferro multifuncional encontrada no leite e nas secreções gástricas e aparenta ser um fator importante na defesa contra inúmeras bactérias prevenindo a utilização do ferro por parte das mesmas tal como a sua adesão às células epiteliais (Najm, 2011; Wang *et al.*, 2014). Mrda *et al.*, demonstraram ainda no século passado que a co-incubação de *Lactobacillus acidophilus* com colónias de *H. pylori* resultava na inibição total *in vitro* do agente patogénico e na sua inibição parcial *in vivo* (Mrda *et al.*, 1998). Isso sugere que *L. acidophilus* participa no mecanismo de defesa da mucosa gástrica contra microrganismos potencialmente patogénicos. Está descrita que a utilização de *L. acidophilus* durante a terapia tripla de erradicação de *H. pylori* diminui a incidência de efeitos adversos (Canducci *et al.*, 2000).

Resultados de vários estudos experimentais permitiram entender, embora não completamente, o mecanismo de ação dos probióticos contra *H. pylori* (Figura 2.2). Os probióticos têm a capacidade de estabelecer ligação com recetores, modular o sistema imune, fortalecer a barreira protetora da mucosa gástrica e induzir a co-agregação de agentes patogénicos (Qureshi *et al.*, 2019). *Lactobacillus reuteri* DSM17648 co-agrega significativamente com *H. pylori* tanto em estudos *in vitro* como *in vivo* (Holz *et al.*, 2015). A co-agregação é o processo de estabelecimento de ligações entre organismos de diversas espécies (Rickard *et al.*, 2003). A proteção da barreira da mucosa gástrica é conferida através da modificação da produção de muco e das proteínas das *tight junctions* e da libertação de moléculas bioativas que estabilizam a barreira natural, impedindo a sua disrupção pelos patógenos. Diferentes estudos demonstraram a produção aumentada de Imunoglobulina do tipo A estimulada pelos probióticos o que auxilia os mecanismos de defesa contra agentes patogénicos (Perdigón *et al.*, 2000).

A imunomodulação é uma propriedade reconhecida dos probióticos (Figura 2.2). Eles interagem com as células epiteliais gástricas e reduzem a inflamação e a atividade gástrica como resultado da secreção de citocinas anti-inflamatórias (Wiese *et al.*, 2012). Estudos experimentais em ratinhos reportaram uma redução não significativa de imunoglobulinas específicas do tipo IgG contra *H. pylori* depois da ingestão de probióticos (Sgouras *et al.*, 2004).

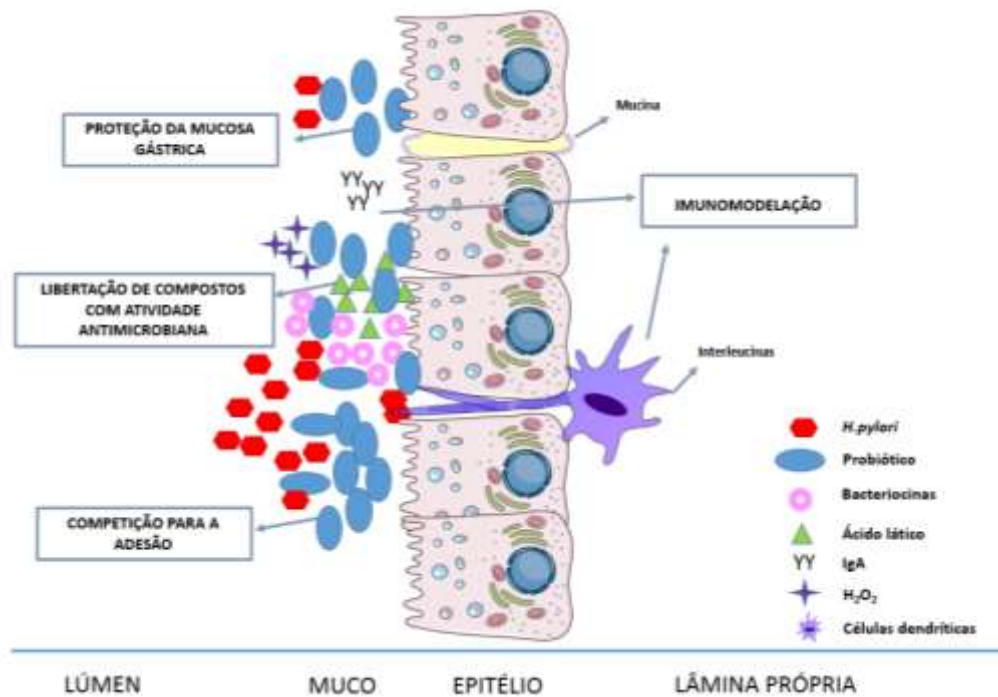


Figura 2. 2 - Mecanismo de ação dos probióticos. Os probióticos competem com *H.pylori* e as suas bacteriocinas para a adesão ao epitélio gástrico conferindo a proteção da mucosa gástrica em conjunto com fatores de proteção intrínsecos. Os probióticos, ao interagirem com as células epiteliais gástricas, reduzem a resposta inflamatória com diminuição da produção de imunoglobulinas (Adaptado de Qureshi *et al.*, 2019).

2.2.1. Vacinação contra *H. pylori*

Os esforços no desenvolvimento de vacinas contra as estirpes de *H. pylori* iniciaram logo depois da sua descoberta por Marshall e Warren (Marshall & Warren 1984). Duas abordagens distintas surgiram, a **administração terapêutica** e a **preventiva** da vacina. Como a infecção é, muito frequentemente, contraída na idade jovem, a **imunização profilática** das crianças é fundamental. Ensaios clínicos em fase três reportaram uma imunização bem-sucedida de 71,8% das crianças ao fim de um ano com uma vacina recombinante da enzima urease B (Zeng *et al.*, 2015). A imunização baixou para 55% dois anos depois tendo o desenvolvimento da vacina sido abandonado posteriormente (Zeng *et al.*, 2015; Sutton *et al.*, 2018). A segunda abordagem consiste numa vacina que pode ser administrada em qualquer altura da vida, no entanto, a estimulação dos mecanismos de imunossupressão por *H. pylori* para estabelecer infecção crónica tem sido um desafio. A proteção terapêutica em ratos foi reportada

previamente em diferentes estudos, no entanto a sua eficácia em humanos ainda não foi comprovada (Qureshi *et al.*, 2019).

Recentemente, alguns programas de desenvolvimento da vacina contra *H. pylori* deram início, predominantemente realizados por pequenas empresas e instituições acadêmicas. Todas as vacinas em desenvolvimento estão, de momento, em fases iniciais do processo, nomeadamente fase I ou fase pré-clínica (Qureshi *et al.*, 2019). Essas vacinas são compostas essencialmente por componentes purificados ou recombinantes de antígenos de *H. pylori* (Sutton *et al.*, 2018). A Imevax completou a fase I dos ensaios clínicos com IMX101, uma vacina que consiste no antígeno gama-glutamyltranspeptidase (GGT) do *H. pylori* e uma proteína membrana. A principal razão para a falha das vacinas desenvolvidas anteriormente na indução de uma proteção completa contra *H. pylori* relaciona-se com as estratégias invasivas do microrganismo. Um componente importante dessas estratégias é o GGT, que aparentemente tem uma forte atividade imunossupressora (Schmees *et al.*, 2007). A Imevax tem como alvo a neutralização desse mecanismo possibilitando assim uma resposta imune mais efetiva. Até ao momento não existe mais informação acerca dos resultados do mecanismo estudado (Oertli *et al.*, 2013).

2.2.2. Probióticos como vetores para a vacina contra *H.pylori*

Com os avanços tecnológicos na área da engenharia genética, os probióticos emergiram como ferramentas úteis para **veicular vacinas**. As bactérias do género *Lactococcus* têm sido descritas como um veículo ideal para as vacinas recombinantes essencialmente pela sua capacidade para induzir, no hospedeiro, tanto a imunidade inata como a adquirida. Ensaio pré-clínicos têm demonstrado a eficácia de antígenos recombinantes como UreB, CagA, NapA produzidos em *Lactococcus lactis* (*L. lactis*) (Qureshi *et al.*, 2019). Os testes em animais demonstraram que a inoculação de *L. lactis* recombinante estimulou uma produção significativa de anticorpos anti-UreB tendo conferido proteção aos animais contra a infeção (Gu *et al.*, 2009). Recentemente, uma vacina com base no antígeno NapA recombinante com *L. lactis* demonstrou a produção de anticorpos com propriedades protetoras em ratos, com a consequente redução da colonização de *H. pylori* não tendo sido detetadas alterações na resposta inflamatória

(Peng *et al.*, 2018). O desenvolvimento de uma vacina com múltiplos epítomos permitiria prevenir a perda de eficácia perante variações genéticas (Peng *et al.*, 2018). Lv *et al.*, desenvolveram com sucesso uma vacina recombinante com múltiplos epítomos tendo recorrido à *L. lactis*. O grupo de estudo verificou o desenvolvimento de uma resposta imune com produção de anticorpos e uma redução significativa da colonização de *H. pylori* (Lv *et al.*, 2014).

2.3. Novos Inibidores da Bomba de Protões

Embora não aprovado em Portugal, o **vonoprazan** é um fármaco pertencente ao grupo dos novos inibidores da bomba de protões que proporciona uma inibição da secreção ácida mais rápida, duradoura e superior aos IBP convencionais (Oshima *et al.*, 2018; Shinozaki *et al.*, 2016; Li *et al.*, 2022; Marabotto *et al.*, 2020). As *Guidelines* Japonesas consideram e utilizam o vonoprazan como primeira linha na abordagem de úlceras gástricas causadas por *H. pylori* (Kamada *et al.*, 2021). O vonoprazan previne eficazmente a recorrência de úlceras pépticas caudas pelos AINEs contribuindo igualmente para a regressão da lesão (Chey *et al.*, 2017). O vonoprazan é uma base fraca que quando exposto ao ambiente ácido sofre protonação acumulando-se nos canalículos das células parietais. Este fármaco tem, por isso, uma maior estabilidade em meio ácido do que os IBP clássicos. O vonoprazan liga-se seletivamente à conformação E₂-P da H⁺/K⁺ ATPase e inibe assim a secreção ácida estimulada pelos iões K⁺ competindo com os mesmos para o local de ligação mantendo a sua ação mesmo em ambiente neutro (Figura 2. 3) (Shin *et al.*, 2011). Estudos em animais demonstraram que a absorção do vonoprazan não é afetada pela ingestão de alimentos pelo que pode ser administrado em qualquer fase do dia (Yang *et al.*, 2018; Akiyama *et al.*, 2020). Uma análise de 573 fichas clínicas de doentes com infeção por *H.pylori* confirmada que receberam um tratamento com inibidores de bombas de protão, permitiu concluir que a taxa de erradicação do microrganismo foi significativamente superior para o grupo de doentes que recebeu vonoprazon em comparação com IBP como lansoprazol, rabeprazol e esomeprazol (Shinozaki *et al.*, 2016). Uma análise semelhante foi realizada com um outro grupo de doentes tendo sido demonstrada, igualmente, taxa de

erradicação de *H.pylori* superior em doentes tratados com vonoprazan (Suzuki *et al.*, 2016).

Uma revisão realizada por Marabotto *et al.*, demonstrou que o vonoprazan oferece uma ação mais rápida e eficaz em úlceras artificiais quando comparado com lansoprazol (Marabotto *et al.*, 2020).

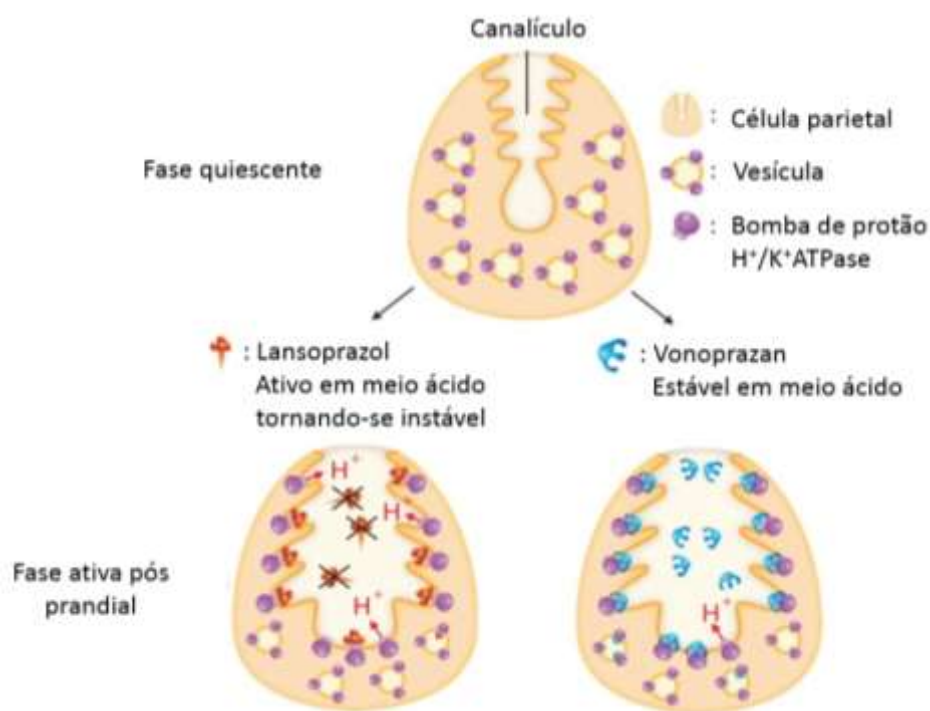


Figura 2. 3 - Mecanismo de ação do vonoprazan. O lansoprazol e o vonoprazan inibem a bomba de prótons e assim a libertação dos íons H⁺ e a consequente formação de ácido clorídrico. O vonoprazan, devido às suas características físico-químicas é mais estável em meio ácido não perdendo a sua ação mesmo em pH mais baixo ao contrário dos inibidores de bombas de próton clássicos (Adaptado de Oshima *et al.*, 2018).

2.4. Outros fármacos utilizados no tratamento e prevenção de úlcera gástrica - fármacos protetores da mucosa gástrica

2.4.1. Sucralfato

O **sucralfato** é considerado um fármaco protetor da mucosa gástrica, quimicamente designado por octasulfato de sacarose e alumínio (Mejia *et al.*, 2009) e é indicado principalmente na prevenção de úlceras gástricas induzidas por *stress* mas também utilizado no tratamento de úlceras causadas por AINEs (Mejia *et al.*, 2009; Wells *et al.*,

2009). A substância ativa tem a particularidade de não sofrer absorção, e a pH ácido o grupo sulfato é ionizado estabelecendo ligações iônicas com os grupos carregados positivamente das proteínas da mucosa gástrica ulcerada (Mejia *et al.*, 2009; Brogden *et al.*, 1984). Assim, este mecanismo proporciona ao fármaco propriedades citoprotetoras e por isso é aconselhável que a sua administração seja realizada 30-60 minutos antes das refeições (Mejia *et al.*, 2009). Através de estudos *in vitro*, verificou-se que o fármaco forma uma barreira protetora na superfície da mucosa gástrica, aumenta a hidrofobicidade e viscosidade do muco prevenindo a sua destruição pela pepsina A, aumenta a produção de bicarbonato dependente e independente de prostaglandinas e tem efeitos positivos nos processos de crescimento, regeneração e reparação tecidual. O sucralfato é comercializado em forma de comprimido e suspensão para administração oral (Kudaravalli *et al.*, 2021). Pelo facto de o sucralfato ser minimamente absorvido para a corrente sanguínea, torna-se num fármaco relativamente seguro (Brenner & Stevens, 2013; Mejia *et al.*, 2009; Brogden *et al.*, 1984). Alguns efeitos adversos de menor importância como náuseas, vômitos, flatulência, dor de cabeça, xerostomia, erupções cutâneas (Mejia *et al.*, 2009) e intoxicação por alumínio (Brogden *et al.*, 1984) reportada em menor número (Ritter *et al.*, 2008). O sucralfato, por formar uma barreira física na mucosa gástrica, impede a absorção de outros fármacos pelo que estes devem ser administrados com, pelo menos, 2 horas de intervalo. A administração prévia de antiácidos pode reduzir a eficácia do sucralfato impedindo a sua ligação às proteínas da mucosa gástrica (Kudaravalli *et al.*, 2021; Brenner & Stevens, 2013).

2.4.2. Bismuto

O **bismuto** (dicitratobismutato de tripotássio) é um sal utilizado, com alguma frequência, em regimes de tratamento de úlcera causada por *H. pylori* (Wells *et al.*, 2009). Este sal tem um efeito tóxico no bacilo, impede a sua aderência à mucosa gástrica e inibe enzimas proteolíticas bacterianas (Mejia *et al.*, 2009; Ritter *et al.*, 2008) como a urease, a fumarase, a álcool desidrogenase e a fosfolipase. A nível da mucosa gástrica, os sais de bismuto têm pouca capacidade para neutralizar o ácido e não inibem a secreção de HCl, no entanto, a secreção de pepsina é inibida e a sua atividade é

reprimida. Foi demonstrado que este fármaco tem efeitos citoprotetores na mucosa gástrica contra agentes agressores como o álcool, o ácido acetilsalicílico e AINEs através da sua capacidade em induzir o aumento de prostaglandinas, do fator de crescimento epidérmico e do aumento da produção de bicarbonato (Alkim *et al.*, 2017). Os sais de bismuto são fracamente absorvidos e em insuficientes renais pode acumular-se no organismo levando à ocorrência de encefalopatia (Alkim *et al.*, 2017). Os efeitos adversos mais frequentemente reportados são náuseas, vômitos e escurecimento da língua e das fezes (Rang *et al.*, 2016).

2.4.3. Análogos da prostaglandina

As **prostaglandinas** da série E e I têm, na sua generalidade, uma ação homeostática protetora e o défice da sua produção endógena pode contribuir para o desenvolvimento de úlceras gástricas. O misoprostol é um análogo estável da prostaglandina E₁ e é administrado oralmente no âmbito da promoção da cicatrização da úlcera gástrica e da sua prevenção em indivíduos que recorrem frequentemente aos AINEs. Exerce uma ação direta nas células ECL e, possivelmente, nas células parietais inibindo assim a secreção ácida basal e a estimulada por alimentos (Krugh *et al.*, 2021; Brenner & Stevens, 2013). O misoprostol aumenta ainda a circulação sanguínea local e a secreção de muco e bicarbonato (Figura 2. 5) (Rang *et al.*, 2016). Este fármaco demonstrou ainda ter uma maior contribuição na prevenção de úlceras gástricas quando comparado com ARH₂ (Mejia *et al.*, 2009). O fármaco é altamente contraindicado em mulheres grávidas devido à sua capacidade para provocar contrações uterinas e consequentemente resultar em aborto (Brenner & Stevens, 2013; 2016; Krugh *et al.*, 2021). A sua utilização está associada a efeitos adversos sem gravidade, nomeadamente diarreia e dor abdominal (Krugh *et al.*, 2021).

3. Abordagem terapêutica da sintomatologia da úlcera péptica

A dor abdominal por vezes descrita como sensação de queimação, desconforto ou câibras é o sintoma mais frequentemente relatado por doentes que sofrem de úlcera gástrica e pode persistir cronicamente. Esta sintomatologia é, por vezes, causada pelo contacto entre o HCl gástrico e a lesão ulcerativa (Wells *et al.*, 2009). A utilização de antiácidos permite a neutralização direta do HCl e a inibição da atividade de enzimas proteolíticas como a pepsina. Os antiácidos já constituíram, anteriormente, a primeira linha de abordagem farmacológica de úlceras pépticas, porém, hoje são utilizados apenas para o alívio dos sintomas (Salisbury *et al.*, 2021; Brenner & Stevens, 2013). Os fármacos antiácidos mais comumente utilizados são os **sais de magnésio** e **alumínio** que individualmente causam diarreia e obstipação, respetivamente, no entanto a sua utilização conjunta permite preservar o funcionamento normal do trato GI (Brenner & Stevens, 2013). O **hidróxido de magnésio** é um pó insolúvel que forma cloreto de magnésio no estômago que, por ser fracamente absorvido, é desprovido de efeitos sistémicos como a alcalose (Rang *et al.*, 2016; Salisbury *et al.*, 2021). O **trissilicato de magnésio** é, igualmente um pó insolúvel que reage lentamente com o HCl originando cloreto de magnésio e sílica coloidal. O trissilicato de magnésio tem um efeito neutralizante prolongado potenciado pela sua capacidade de adsorver a pepsina. A alternativa ao hidróxido de magnésio é o **carbonato de magnésio** cujo mecanismo de ação é idêntico ao anteriormente descrito (Rang *et al.*, 2016). O **gel de hidróxido de alumínio** forma cloreto de alumínio no estômago cujos iões alumínio são posteriormente libertados podendo resultar em obstipação. O hidróxido de alumínio tal como o trissilicato de magnésio adsorve a pepsina. A sua ação é gradual e os efeitos farmacológicos persistem por horas (Rang *et al.*, 2016; Salisbury *et al.*, 2021). Os **sais de cálcio** pertencem igualmente aos grupos dos sais catiónicos, neutralizam o HCl contribuindo assim para o aumento do pH gástrico e duodenal. Os sais de cálcio inibem ainda a atividade proteolítica da pepsina a pH superior a 4 e aumentam o tónus do esfíncter esofágico inferior. Adicionalmente a esse mecanismo de ação, os sais de cálcio têm a capacidade de promover a angiogénese, estabelecer ligação com os ácidos biliares e suprimir o crescimento de *H. pylori* (Salisbury *et al.*, 2021).

Os **alginatos** e **simeticone** são, por vezes, utilizados em conjunto com os antiácidos. Os **alginatos** são polissacáridos de origem natural e acredita-se que aumentam a viscosidade e a aderência do muco à mucosa gástrica formando assim uma barreira física protetora. Estudos *in vitro* demonstraram que os alginatos, quando em contacto com ácido, precipitam e formam um gel que, embora de baixa densidade, apresenta uma elevada viscosidade (Mandel *et al.*, 2000). O **simeticone**, por sua vez, impede a formação de espuma no trato GI aliviando a sensação de inchaço e flatulência (Rang *et al.*, 2016).

O **bicarbonato de sódio** é um antiácido utilizado desde a antiguidade, é facilmente absorvido podendo causar alcalose sistémica em doses mais elevadas. Hoje em dia, o bicarbonato ainda é utilizado em formulações farmacêuticas combinadas, isto é, em conjunto com os alginatos e carbonato de cálcio. A associação das substâncias ativas permite um alívio rápido dos sintomas tendo no entanto, uma duração de ação relativamente curta (Mejia *et al.*, 2009).

Náuseas e vômitos são sintomas recorrentes em doentes com úlcera péptica e podem ocorrer tanto na doença aguda como crónica (Wells *et al.*, 2009). O reflexo do vômito é uma resposta defensiva do organismo a diferentes estímulos como toxinas, venenos, fármacos (tetraciclina, opióides, fármacos quimioterápicos, antidepressivos entre outros) e distensão mecânica do estômago da qual resulta a libertação de mediadores como a 5-HT (5-hidroxitriptamina), que por sua vez transmitem o sinal para as fibras aferentes vagais (Singh *et al.*, 2016; Wickham, 2019). O ato físico do vômito é coordenado pelo centro do vômito ou centro hemético localizado no bulbo raquidiano à qual chegam sinais elétricos de várias zonas do corpo como a *area postrema* conhecida como *zona de gatilho quimiorrecetora* (CTZ). Assim a CTZ constitui um alvo farmacológico de muitos fármacos antieméticos (Wickham, 2019).

A **metoclopramida** é um antagonista dos recetores da dopamina D2 cuja utilização em doentes com úlcera péptica apresenta vantagens. Testes em modelos animais demonstraram que a metoclopramida tem efeitos anti-ulcerogénicos, antissecretórios e procinéticos (Gupta *et al.*, 1989; Manekar *et al.*, 1984). Este fármaco reduz o volume total de ácido secretado e os seus efeitos protetores relacionam-se também com o aumento da velocidade de esvaziamento gástrico e ação citoprotetora (Gupta *et al.*, 1989). A *Agência Europeia do Medicamento* (EMA) desaconselha a utilização crónica de

metoclopramida não devendo o tratamento exceder cinco dias pelo que na doença crónica pode ser utilizada apenas pontualmente (*European Medicines Agency, 2014*).

Uma das complicações das úlceras gástricas são as hemorragias que, quando prolongadas, podem resultar em anemia ferropénica e consequentemente em sinais físicos como o cansaço, tonturas, sonolência e aumento do ritmo cardíaco (*Malik et al., 2021; Brenner & Stevens, 2013*). Um estudo realizado por *Baysoy et al.*, demonstrou que existe uma forte relação de causalidade entre a presença de *H. pylori* e anemia ferropénica em crianças (*Baysoy et al., 2004*). Os mesmos autores explicam que a hipocloridria provocada pelo *H. pylori* na maior parte dos doentes, constitui uma barreira à absorção normal de ferro proveniente da alimentação resultando frequentemente em anemia ferropénica. Em doentes que realizam terapêutica prolongada com IBP, o risco de anemia é ainda maior (*Baysoy et al., 2004; Goddard et al., 2011; Jimenez et al., 2015*).

Na presença de um gradiente de protões, as ferriredutases reduzem os compostos férricos (Fe^{3+}) provenientes da dieta a compostos ferrosos (Fe^{2+}) que por sua vez são transportados para dentro dos enterócitos através do transportador de metais divalentes. No citosol do enterócito, o ferro passa a fazer parte da *pool* de ferro lábil que pode ser armazenado em complexos com ferritina ou utilizado na produção de proteínas que contêm ferro na sua composição. O ferro pode ainda ser transportado do enterócito para a corrente sanguínea e circular na mesma, ligado ou não à transferrina. O ferro transportado pela transferrina liga-se ao recetor celular TfR1 e entra para dentro do hepatócito por endocitose. O Fe^{3+} é libertado da transferrina como resultado da diminuição do pH endossomal e reduzido a Fe^{2+} pela ferriredutase (Figura 3. 1) (*Pinero et al., 2000; Knez et al., 2015*). Assim, o baixo pH e os protões são necessários à atividade de ambas as ferriredutases e transportadores de ferro. Os IBP, por aumentarem o pH e inibirem o fluxo de protões, contribuem para a diminuição da absorção de ferro podendo resultar em anemia (*Handa et al., 2016*).

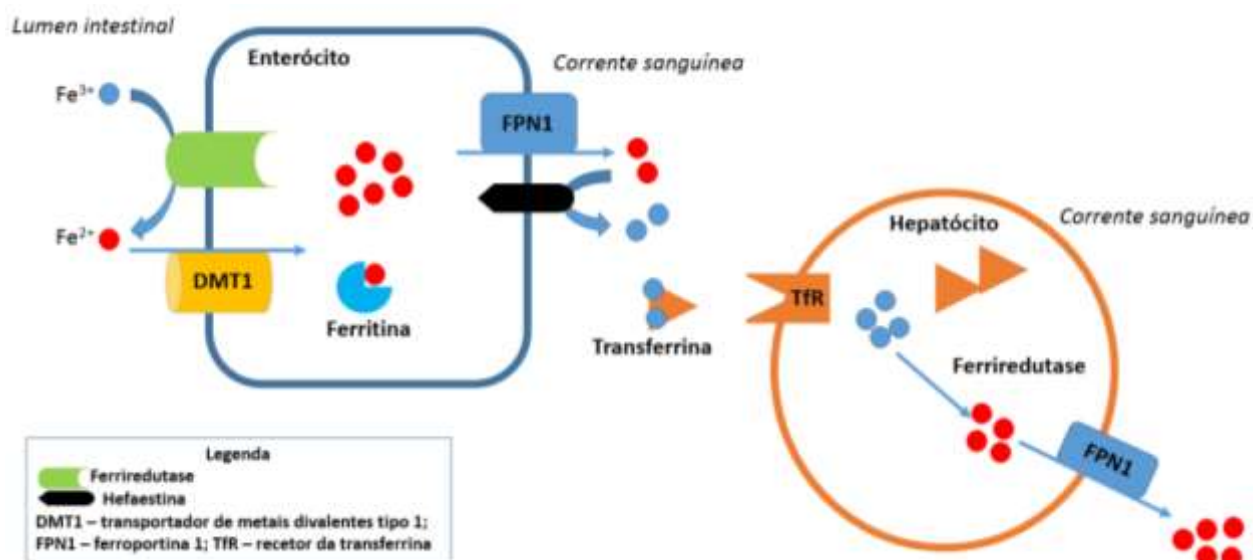


Figura 3. 1 - Mecanismo de absorção do ferro proveniente da dieta. Os compostos férricos (Fe^{3+}) provenientes da dieta são reduzidos pelas ferriredutases a compostos ferrosos (Fe^{2+}) e são transportados do lúmen intestinal para dentro dos enterócitos através do transportador de metais divalentes tipo 1 (DMT1). Dentro do enterócito o ferro constitui a pool de ferro podendo ainda ser armazenado sob a forma de ferritina. O ferro Fe^{2+} pode ser exportado do enterócito através da ferroportina 1 (FPN1) sendo convertido pela hefaestina a Fe^{3+} . Na corrente sanguínea o ferro pode ser transportado pela transferrina. A entrada do complexo TfR e ferro para dentro do hepatócito dá-se através do recetor específico da transferrina. Já dentro do hepatócito o ferro Fe^{3+} é libertado da transferrina e reduzido novamente a Fe^{2+} (Adaptado de Pinero *et al.*, 2000; Knez *et al.*, 2015).

A OMS define anemia tendo em conta os níveis de hemoglobina quando estão abaixo dos 13g/dL em homens e dos 12g/dL em mulheres, acima dos 15 anos de idade e em grávidas abaixo dos 11g/dL. Os achados laboratoriais característicos são eritrócitos hipocrómicos e microcíticos. Os marcadores séricos da anemia ferropénica são baixos níveis de ferro e ferritina, reduzida saturação da transferrina, diminuição da capacidade de ligação ao ferro e aumento do recetor da transferrina (Goddard *et al.*, 2011; Jimenez *et al.*, 2015).

O tratamento da anemia ferropénica passa, primeiramente, pela deteção e correção da sua causa. Todos os doentes com anemia ferropénica devem realizar a suplementação com ferro tanto para corrigir os níveis de hemoglobina como para repor as reservas de ferro (Goddard *et al.*, 2011; Jimenez *et al.*, 2015; Direção Geral da Saúde, 2013). A abordagem mais frequentemente realizada passa pela administração de 100-

200mg/dia de **sulfato ferroso**. As doses mais baixas 15-30mg/dia podem ser mais efetivas, melhor toleradas e devem ser consideradas em doentes que não toleram doses demasiado elevadas (Jimenez *et al.*, 2015). Outros compostos ferrosos como **gluconato ou fumarato ferroso** ou formulações como suspensões de ferro constituem uma alternativa em doentes que não toleram a primeira abordagem terapêutica com sulfato ferroso em comprimido para administração oral (Direção Geral da Saúde, 2013). Para doentes que não respondem adequadamente à terapêutica com ferro oral, estão disponíveis no mercado preparações parenterais que podem ser administradas através da via intravenosa como **ferro sacarosado** ou **carboximaltose férrica** (Brenner & Stevens, 2013; Goddard *et al.*, 2011). A administração de ferro deve ser realizada durante três meses ao fim dos quais deve ser realizada uma nova avaliação dos parâmetros laboratoriais. A administração concomitante de **ácido ascórbico** (250-500mg/dia) pode contribuir para uma melhor absorção do ferro (Goddard *et al.*, 2011; Direção Geral da Saúde, 2013). A **transfusão sanguínea** é reservada para doentes que não respondem à terapêutica com ferro, aqueles que têm um risco cardiovascular elevado devido à gravidade da anemia ou apresentem instabilidade hemodinâmica (Goddard *et al.*, 2011; Jimenez *et al.*, 2015). A transfusão, embora a evitar pelos riscos inerentes, principalmente a aloimunização, está indicada em situações de hemorragia grave associada à perfuração da úlcera péptica (Direção Geral da Saúde, 2013).

4. Abordagem terapêutica de doentes submetidos a cirurgia

Com o sucesso da terapêutica farmacológica na abordagem das úlceras pépticas, a opção mais invasiva como a cirurgia foi abandonada. Em 1980 o número de cirurgias realizadas no âmbito da remoção de úlceras pépticas caiu 70% (Anand, 2021). Na generalidade, apenas 5% das úlceras pépticas requerem intervenção cirúrgica nomeadamente na impossibilidade de se recorrer à **abordagem endoscópica** ou quando esta é ineficaz e em doentes com úlcera péptica perfurada (Anand, 2021; Lipof *et al.*, 2006). As opções cirúrgicas são vagotomia, piloroplastia troncular, vagotomia, antrectomia troncular, vagotomia de células parietais e gastrectomia subtotal (Lipof *et al.*, 2006). É de salientar que em doentes com úlcera péptica perfurada verifica-se uma necessidade de realização de antibioterapia. O regime de tratamento deve ser realizado o quanto antes com antibióticos de largo espectro de ação cujos alvos são os microrganismos gram positivos e negativos e os anaeróbios. Este tipo de tratamento é normalmente de curta duração, isto é, entre 3-5 dias ou até a normalização dos indicadores da inflamação (Anand, 2021).

A **gastrectomia** é um procedimento cirúrgico realizado em doentes com úlcera péptica perfurada ou recorrente que não respondem a outro tipo de abordagens e consiste na remoção da zona do estômago afetada pela úlcera. A **gastrectomia parcial** envolve a remoção do antro gástrico e das células G produtoras de gastrina. Uma das consequências mais comuns da gastrectomia é a malnutrição e défices nutricionais (Marsh *et al.*, 2021).

A **esteatorreia** consiste no aumento da excreção fecal de lípidos, afeta aproximadamente 10% de doentes submetidos à gastrectomia e manifesta-se através de dor abdominal, diarreia e cólicas (Azer *et al.*, 2022; Rogers, 2011). Os mecanismos até agora aceites relacionam-se com a diminuição da lipase gástrica, assincronia pancreática, alterações no processo e libertação da colecistoquinina e sobrecrecimento bacteriano. No estômago saudável, as células zimogénicas na zona do fundo do estômago segregam lipase gástrica o que permite dar início à digestão lipídica, mecanismo que não acontece ou acontece em menor escala em doentes sujeitos à gastrectomia. A assincronia pancreática relaciona-se com a deficiente mistura de alimentos ingeridos com as enzimas pancreáticas como resultado do encurtamento do

trato GI, culminando numa deficiente digestão (Rogers, 2011) e consequentemente absorção insuficiente, principalmente de vitaminas lipossolúveis como A, D, E e K cujos níveis devem ser vigiados e repostos quando necessário (Azer *et al.*, 2022). Como abordagem terapêutica, administra-se, frequentemente, enzimas pancreáticas exógenas/sintéticas (Azer *et al.*, 2022; Rogers, 2011). Inicia-se com uma dose de 500UI de lipase por Kg de peso corporal antes de cada refeição e titula-se até ser atingido o efeito desejado (Rogers, 2011).

A **osteoporose, osteopénia e a osteomalacia** são doenças ósseas diagnosticadas frequentemente em doentes submetidos à qualquer tipo de gastrectomia seja total ou parcial (Rogers, 2011; Bernstein *et al.*, 2003). Segundo *American Gastroenterological Assotiation*, não há diferença no risco de doença óssea entre doentes com gastrectomia parcial e total (*American Gastroenterological Assotiation*, 2003). Num estudo realizado por Seo *et al.*, verificou-se que 12,3% de doentes do sexo masculino e 18,4% do sexo feminino desenvolveram osteoporose após a gastrectomia (Seo *et al.*, 2018). A etiologia destas doenças é ainda incerta, resulta aparentemente de uma combinação de vários fatores. A diminuição da ingestão de alimentos ricos em cálcio e vitamina D em conjunto com a diminuição do metabolismo e dos processos de absorção parecem estar na base da relação entre as doenças ósseas e a gastrectomia. Embora o cálcio seja absorvido no duodeno, a reconstrução cirúrgica realizada durante a gastrectomia pode resultar na redução da sua extensão diminuindo o tempo e superfície de contacto entre os micronutrientes e a mucosa GI e aumentando a velocidade do trânsito intestinal (Klein *et al.*, 1987). A má absorção de lípidos é igualmente uma consequência da gastrectomia que pode interferir com a absorção de cálcio formando complexos com o mesmo (Bernstein *et al.*, 2003; Klein *et al.*, 1987). Atualmente, não existem *Guidelines* oficiais que aconselhem a utilização de fármacos e/ou suplementos como profilaxia em doentes pós-gastrectomia. Em doentes com historial de úlcera gástrica submetidos a gastrectomia e com doença óssea pré-diagnosticada, é, no entanto, aconselhável a administração diária de 1500mg de cálcio e 800UI de vitamina D (Rogers C, 2011; *American Gastroenterological Assotiation*, 2003).

A **anemia** é a consequência mais frequente da gastrectomia e deve-se essencialmente ao défice de vitamina B12, folato e/ou ferro podendo resultar tanto da ingestão insuficiente como malabsorção (Rogers, 2011; Ritter *et al.*, 2008). São

necessários dois componentes à absorção da vitamina B12 nomeadamente ácido gástrico e fator intrínseco sendo frequentemente perdidos com a remoção parcial do estômago. O ácido gástrico tem a função de clivar a vitamina B12 enquanto o fator intrínseco forma o complexo posteriormente absorvido no intestino (Ritter *et al.*, 2008; Seeley *et al.*, 2011). O déficit de vitamina B12 em doentes pós-gastrectomizados é tratado com injeções intramusculares. O regime terapêutico aconselhado inicia com 1000µg três vezes por semana durante duas semanas até a normalização dos níveis séricos testados laboratorialmente ou até ao desaparecimento dos sintomas de carência caso se verifiquem (Devalia *et al.*, 2014). Para manter os níveis normais de vitamina B12 e sendo a gastrectomia considerada uma causa irreversível, é necessária uma administração mensal de 1000 µg a cada 2/3 meses até ao fim da vida do doente (Wells *et al.*, 2009). Como em alguns casos de doentes gastrectomizados o duodeno e o jejuno produzem o fator intrínseco, aconselha-se a administração concomitante de baixas doses de vitamina B12 por via oral (Rogers, 2011; Devalia *et al.*, 2014).

Tovey *et al.*, concluíram que déficit de ferro é a deficiência nutricional mais comum encontrada em doentes submetidos a gastrectomia há 10 anos (Tovey *et al.*, 1990). A maior parte do ferro é absorvido no duodeno e jejuno cujo trânsito intestinal aumenta após a gastrectomia diminuindo o tempo de contacto entre os nutrientes e a mucosa GI. Adicionalmente, o ácido gástrico contribui para a redução química do ferro tornando-o mais facilmente absorvível. Em doentes submetidos à remoção parcial do estômago a produção de ácido é muito reduzida (Rogers, 2011; Ritter *et al.*, 2008). A terapêutica de primeira linha consiste na administração oral de 200 mg de ferro três vezes por dia com um intervalo de seis horas entre as tomas. É igualmente aconselhada a toma concomitante de vitamina C para potenciar a absorção. Em doentes que não respondem à terapêutica oral, é aconselhada a utilização de preparações parenterais de ferro não devendo, ainda assim, descontinuar a terapêutica oral (Rogers, 2011; Wells *et al.*, 2009). É frequente o abandono da terapêutica com ferro devido aos efeitos adversos iniciais que incluem náuseas, vômitos, dor abdominal, obstipação ou diarreia (Rogers, 2011).

4.1. Alterações farmacocinéticas em doentes pós-gastrectomia parcial

A via oral é, de longe, a via mais comum de administração de fármacos que permite alcançar tanto efeitos locais a nível do trato GI como os sistémicos (Hua, 2020). A cinética de fármacos administrados pela via oral inclui etapas consecutivas como absorção, distribuição, metabolização e eliminação. Para fármacos veiculados em forma de comprimido ou cápsula, ocorre ainda a etapa de libertação da substância ativa que antecede a absorção. A libertação e a absorção são etapas cruciais que condicionam a biodisponibilidade farmacológica e ocorrem no trato GI para fármacos administrados oralmente (Ritter *et al.*, 2008). O estômago é o órgão que contribui com os movimentos peristálticos, a acidez e as enzimas digestivas para a desintegração do comprimido/cápsula possibilitando a posterior absorção (Hua, 2020). Assim e como a gastrectomia provoca alterações estruturais e funcionais no trato GI como a diminuição da motilidade gástrica, diminuição da superfície de contacto, redução da produção de ácido gástrico e enzimas digestivas, constitui um fator a ter em conta na prescrição de fármacos administrados oralmente (Rang *et al.*, 2016). Wójcicki *et al.*, demonstraram que fármacos lipofílicos como o propranolol sofrem alterações farmacocinéticas em doentes submetidos a gastrectomia parcial em comparação com outros fármacos com características hidrofílicas como o atenolol (Wójcicki *et al.*, 2000). Os mesmos autores detetaram uma diminuição da concentração plasmática máxima (C_{max}) e da área sob a curva (AUC), assim como o prolongamento do tempo de semivida do propranolol em doentes gastrectomizados (Wójcicki *et al.*, 2000). De modo a não comprometer a absorção dos fármacos, é aconselhada a utilização de formulações farmacêuticas líquidas como suspensões e soluções que não necessitem de passar pela etapa da desintegração. É possível, ainda, utilizar comprimidos orodispersíveis ou efervescentes. A formulação líquida permite aumentar a superfície de contacto entre a substância ativa e o trato GI contribuindo para a redução do tempo necessário para a absorção da mesma e aumento da biodisponibilidade (Porat *et al.*, 2020).

Uma forma alternativa de aumentar a biodisponibilidade de fármacos absorvidos no estômago ou intestino delgado proximal é através do prolongamento do tempo de permanência do fármaco nessas zonas anatómicas (Mandal *et al.*, 2016; Kumar *et al.*, 2018). Desta forma é possível aumentar o tempo disponível para a libertação e absorção

da substância ativa. Os benefícios desta abordagem incluem igualmente uma libertação sustentada e controlada da substância ativa o que contribui para a redução das flutuações de concentração da mesma, aumento da adesão à terapêutica e diminuição do número de tomas diárias (Awasthi *et al.*, 2014; Kumar *et al.*, 2018). A gastroretenção tem sido extensivamente estudada e pode ser conseguida com utilização de formas de alta densidade que se depositam por gravidade na zona do antro, formas de baixa densidade que flutuam à superfície do conteúdo gástrico, formas mucoadesivas ou formas expansíveis que expandem adquirindo dimensões maiores (Mandal *et al.*, 2016; Awasthi *et al.*, 2014). Embora existam inúmeros estudos, a utilização clínica destas tecnologias não tem tido muitos progressos. As formas de baixa densidade são as mais comumente utilizadas tendo, no entanto, algumas limitações como a necessidade de manter o corpo na posição vertical após a administração do medicamento (Kumar *et al.*, 2018).

5. Polimedicação em doentes com úlcera gástrica

A polimedicação é um termo que não tem uma definição única mas, na sua generalidade, relaciona-se com o uso de múltiplos fármacos por um indivíduo (Masnoon *et al.*, 2017). Alguns autores definem a polimedicação como a administração concomitante de dois ou mais fármacos durante 240 dias ou mais ou a administração concomitante de cinco a nove fármacos durante 90 dias (Varghese *et al.*, 2022; Masnoon *et al.*, 2017). A polimedicação está associada a efeitos adversos devidos a potenciais interações farmacológicas, aumento da mortalidade, aumento do tempo de internamento hospitalar e aumento da probabilidade de reinternamento após a alta. O risco de efeitos adversos é tanto maior quanto maior o número de medicamentos administrados ao mesmo indivíduo (Masnoon *et al.*, 2017). Malmi *et al.*, demonstraram o aumento da recorrência de úlcera péptica em doentes polimedicados incluindo os que utilizavam os IBP previamente (Malmi *et al.*, 2014). A utilização de fármacos antidiabéticos, corticosteroides sistémicos, imunossuppressores, fármacos para o tratamento de patologias que afetam o sistema cardiovascular, antitrombóticos, opióides, bisfosfonatos e antidepressivos é mais frequente em doentes com úlcera péptica, particularmente em indivíduos com idade inferior a 60 anos (Malmi *et al.*, 2014). Existe, por isso, uma necessidade cada vez maior de minimizar e evitar a polimedicação de modo a reduzir a incidência de efeitos adversos, recorrências e complicações patológicas (Varghese *et al.*, 2022).

5.1. Hipertensão arterial

A hipertensão arterial é definida como uma elevação persistente da tensão arterial (Wells *et al.*, 2009). Tensão arterial, sistólica e diastólica, abaixo dos 140/90 mmHg, respetivamente, é considerada normal segundo as *Guidelines* (Williams *et al.*, 2018). A hipertensão arterial é uma desordem heterogénea que pode ter uma causa específica (hipertensão secundária) ou ser de etiologia multifatorial ou idiopática (hipertensão primária). A maioria dos doentes diagnosticados sofre de hipertensão arterial primária podendo esta ser causada por outras patologias ou por medicamentos como AINEs e corticosteroides (Oparil *et al.*, 2018).

O maior sistema regulador da tensão arterial é o **sistema renina-angiotensina-aldosterona** (RAA) que envolve os rins, os pulmões, o cérebro e o sistema vascular. O sistema RAA regula a tensão arterial através do volume sanguíneo e da resistência vascular sistémica (Atlas S, 2007). A angiotensina II é o maior péptido efetor do sistema RAA e um potente agente hipertensor mediando a maioria dos seus efeitos preferencialmente através dos recetores de tipo I e em menor extensão de tipo II. A angiotensina II é originada a partir da clivagem da angiotensina I realizada pela enzima de conversão da angiotensina (ECA), uma enzima membranar presente em células endoteliais e mastócitos (Carl-McGrath *et al.*, 2009), maioritariamente expressa ao nível do pulmão. Na mucosa adjacente às lesões gástricas ulcerativas, a ECA é expressa pelas células zimogénicas e células secretoras de mucina das glândulas do antro e piloro e pode ser encontrada nos macrófagos e células estromais. A ECA está envolvida na degradação final de pequenos péptidos e aminoácidos e participa no processamento pós-secretório de neuropéptidos e hormonas peptídicas encontradas no estômago. Esta enzima cliva vários péptidos com função reguladora a nível do trato GI e hormonas peptídicas libertadas em resposta à lesão da mucosa gástrica tais como a bradicinina (Ritter *et al.*, 2008; Carl-McGrath *et al.*, 2009), neurotensina, b-neoendorfina, colecistoquinina-8 e vários análogos da gastrina. Foi demonstrado que muitos desses péptidos contribuem para o alívio ou até a inibição das lesões ulcerativas induzidas por *stress* e a sua clivagem proteolítica pode resultar na atenuação da sua bioatividade (Figura 5. 1) (Carl-McGrath *et al.*, 2009).

A relação entre a hipertensão arterial e a úlcera péptica é já conhecida há bastante tempo (Medalie *et al.*, 1970). Kurata *et al.*, realizaram um estudo prospetivo tendo concluído que a hipertensão arterial constitui um fator de risco para o desenvolvimento de úlceras pépticas (Kurata *et al.*, 1992). Um estudo demonstrou diferenças funcionais e morfológicas na mucosa gástrica de indivíduos hipertensos nomeadamente a presença de edema na submucosa, aumento da suscetibilidade a compostos como AINEs e álcool e alterações microvasculares com isquémia (Tarnawski *et al.*, 1988). A hipertensão arterial carece, na maioria dos casos, de tratamento farmacológico que deve ser adaptado nos doentes com úlcera péptica. Como a administração dos fármacos é realizada mais frequentemente pela via oral, é importante ter em conta os possíveis

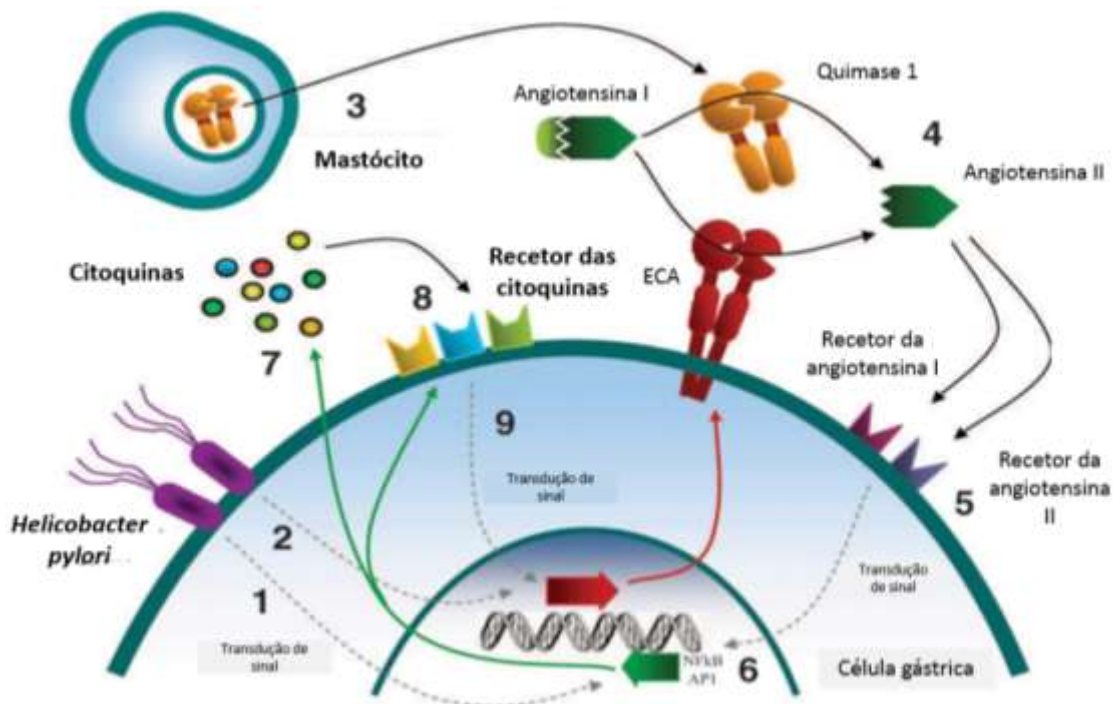


Figura 5. 6 - Interação entre a angiotensina II, *H.pylori* e as citocinas na inflamação gástrica. A transcrição da ECA nas células gástricas é, também, regulada pela presença de *H.pylori* (2) que induz, ainda, a expressão de citocinas (1). A infiltração de mastócitos (3) está aumentada na inflamação da mucosa gástrica e a secreção de quimase (CMA - mast cell chymase) estimula a produção local de angiotensina II pela ECA (4). A expressão local de citocinas pró-inflamatórias pode ser mediada pela angiotensina II através dos seus recetores (5), através da ativação dos fatores de transcrição NFκB e AP-1 (6). A sinalização mediada pela libertação de citocinas (7) é altamente dependente do número de receptores celulares (8). Uma quantidade específica de complexos recetor-ligando estimula uma resposta celular específica, o que pode incluir a regulação da transcrição da ECA (9). (Adaptador de: Carl-McGrath et al., 2009).

efeitos tóxicos dos fármacos antihipertensores na mucosa gástrica já lesada tal como os possíveis efeitos sistémicos (Rang et al., 2016). Os fármacos que atuam no eixo RAA (Figura 5. 2), como são exemplo os **inibidores da enzima conversora de angiotensina II (IECA)** e os **antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARA)**, constituem a primeira linha na abordagem farmacológica da hipertensão arterial. Estes fármacos impedem o funcionamento normal do eixo RAA originando vasodilatação, diminuição da reabsorção de eletrólitos e água, diminuição da secreção da aldosterona e bloqueio do sistema nervoso simpático tendo como resultado final a diminuição da tensão arterial (Figura 5. 2) (Williams et al., 2018; Benigni et al., 2010). Os componentes do sistema RAA, nomeadamente a renina, o angiotensinogénio e os recetores da angiotensina foram

encontrados no antro e no corpo do estômago e desempenham funções importantes na regulação da absorção da glicose, fluidos e eletrólitos, motilidade gástrica, inflamação, circulação sanguínea local tal como afeções malignas (Garg *et al.*, 2012). A angiotensina II é igualmente designada por hormona do *stress* e a sua sobre-expressão tem sido observada em úlceras induzidas por *stress* e lesões gástricas (Mou *et al.*, 1998; Yang *et al.*, 1997). Verificou-se também, o aumento da expressão de recetores da angiotensina II, AT1 e AT2 em menor quantidade, na mucosa gástrica de pacientes positivos para infeção com *H.pylori* quando comparados com pacientes saudáveis (Garg *et al.*, 2012; Bregonzio *et al.*, 2003). Em modelos animais, o tratamento com IECAs (Mou *et al.*, 1998) ou ARAs (Heinemann *et al.*, 1999) contribuiu significativamente para a redução da

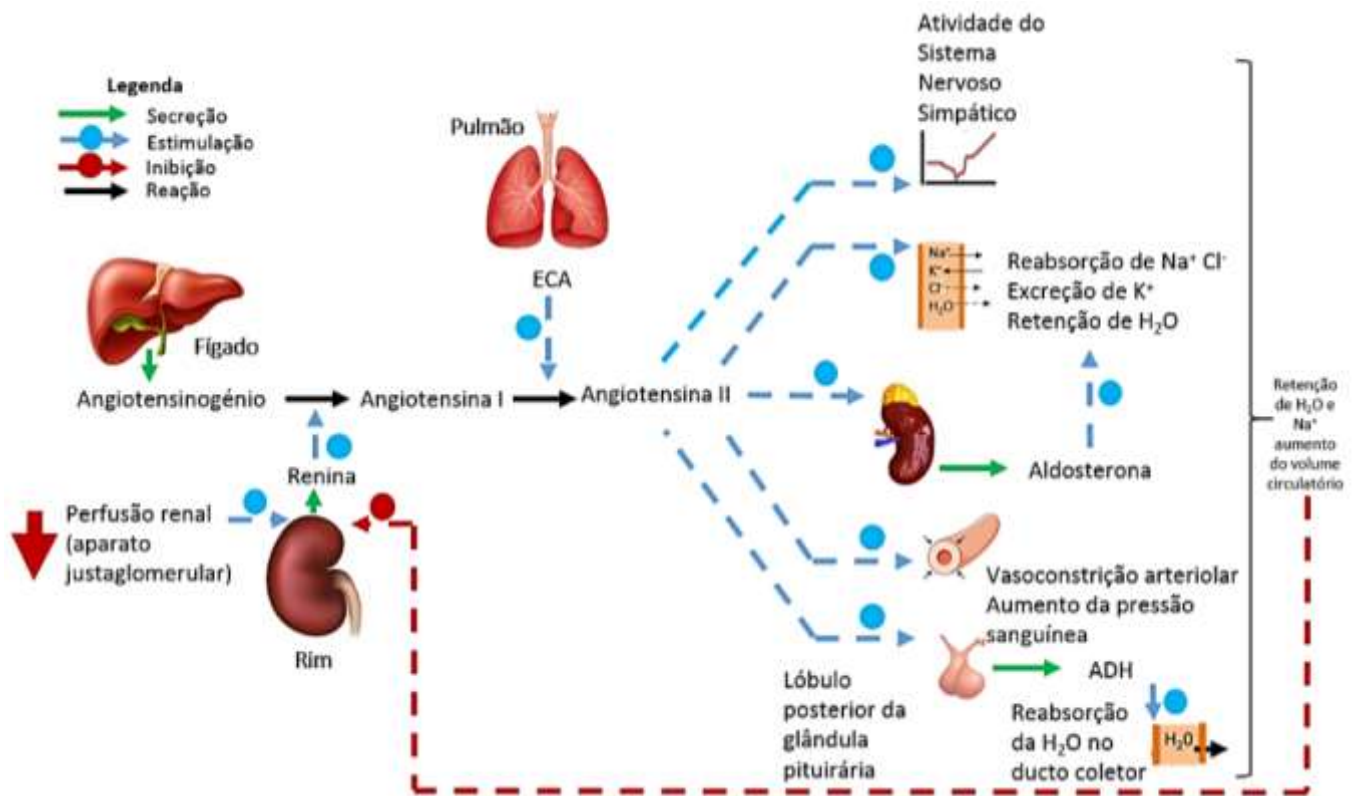


Figura 5. 14 - Demonstração esquemática do eixo renina-angiotensina-aldosterona. O angiotensinogénio é produzido pelo fígado e convertido em angiotensina I por ação da renina sintetizada pelo rim. A angiotensina I é convertida em angiotensina II pela enzima conversora de angiotensina II (ECA) que tem uma ação direta no Sistema Nervoso Simpático, na regulação da função renal e no sistema cardiovascular. A conversão do angiotensinogénio é regulado por vários fatores entre eles a tensão arterial, a volémia e a osmolaridade sanguínea (Adaptado de Ferreira *et al.*, 2019).

incidência e severidade da úlcera gástrica. Em humanos, foi observada uma normalização do processo proliferativo da mucosa gástrica induzido pelos IECA prescritos para a hipertensão arterial (Alekseenko *et al.*, 2004). A administração de IECAs e os ARA resulta no aumento da circulação sanguínea na mucosa gástrica, um fator citoprotetor importante na proteção da mucosa saudável e recuperação de lesões (Carl-McGrath *et al.*, 2009). Bregonzio *et al.*, demonstraram que um tratamento com ARA reduziu drasticamente o número de úlceras induzidas por *stress* em ratos hipersensíveis ao mesmo. Os autores justificaram esse fenômeno com o aumento da circulação sanguínea local devida à vasodilatação e atividade anti-inflamatória dos ARA (Bregonzio *et al.*, 2003).

Os **β -bloqueadores**, como atenolol, propranolol, metoprolol, bisoprolol e nebivolol, constituem, igualmente, um grupo farmacológico utilizado no tratamento da hipertensão arterial. Estes fármacos ligam-se aos recetores adrenérgicos do tipo beta tendo um efeito cronotrópico e inotrópico negativos no coração e por isso reduzem o *output* cardíaco. Vários estudos realizados sugerem que os β -bloqueadores não constituem um fator de risco para o desenvolvimento da úlcera gástrica. Um estudo caso-controlo realizado por Suissa *et al.*, demonstrou que não existe nenhuma relação de causalidade entre a toma de β -bloqueadores e o desenvolvimento de úlcera péptica nos primeiros cinco anos de tratamento (Suissa *et al.*, 1998). Os mesmos autores concluíram que este grupo farmacológico previne o desenvolvimento de úlcera gástrica através da redução da tensão arterial que constitui um fator de risco (Suissa *et al.*, 1998). Estudos semelhantes mais recentes obtiveram os mesmos resultados não tendo sido encontrada nenhuma relação entre o desenvolvimento de úlcera gástrica e a toma de β -bloqueadores (Reilev *et al.*, 2017). Um estudo realizado por Brandsborg *et al.*, demonstrou que o propranolol exerce uma ação protetora em lesões hemorrágicas na mucosa gástrica de rato induzidas por etanol (Brandsborg *et al.*, 1976).

Tal como os β -bloqueadores, os **bloqueadores de canais de cálcio** dependentes de voltagem (BEC) utilizados como antihipertensores foram alvo de estudo de causalidade de úlcera gástrica. Um estudo realizado por Pahor *et al.*, reportou um risco relativo de 1,86 (1,22-2,82 com 95% de confiança) para o desenvolvimento de hemorragia GI em doentes sob terapêutica com os BEC em comparação com os utilizadores de β -bloqueadores (Pahor *et al.*, 1996). Porém, um grupo de investigadores reproduziu este

mesmo trabalho tendo excluído outros fatores de risco para o desenvolvimento de úlcera péptica presentes no estudo realizado por Pahor *et al.*, não tendo encontrado qualquer relação entre a administração de BEC e aumento do risco de úlcera péptica (Smalley *et al.*, 1998). Estes autores justificaram os resultados de Pahor *et al.*, com a existência de múltiplas comorbilidades na população em estudo (Smalley *et al.*, 1998). Mais recentemente, foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais para clarificar a relação entre a utilização de BEC e a úlcera gástrica. Os resultados demonstraram uma associação marginal de significado clínico duvidoso, pelo que não é possível afirmar que os BEC possam aumentar o risco de desenvolver úlcera péptica (He *et al.*, 2015).

Os diuréticos constituem um grupo farmacológico utilizado no tratamento de hipertensão arterial através do aumento da excreção renal de água e eletrólitos. São fármacos mais frequentemente utilizados na hipertensão causada pela retenção salina, isto é, hipernatrémia. Os diuréticos foram alvo de estudo depois de inúmeros reportes médicos referirem a existência de uma relação de causalidade com úlcera gástrica. Russo *et al.*, realizaram um estudo de coorte numa parte da população italiana tendo concluído que a toma prolongada de espironolactona aumenta o risco de hemorragia GI (Russo *et al.*, 2008). No mesmo ano, Gulmez *et al.*, acrescentaram, com base num estudo de caso-controlo, que o risco de lesões GI por uso de espironolactona é maior na população entre 55-74 anos de idade, existindo também uma relação de proporcionalidade entre a dose do fármaco e o risco de hemorragia gástrica, risco esse que não é cumulativo se o fármaco em estudo for administrado em concomitância com fármacos antitrombóticos ou AINEs (Gulmez *et al.*, 2008). Deste modo, Suissa *et al.*, concluíram no seu estudo que diuréticos, no geral, têm uma associação de causalidade com úlcera gástrica (Suissa *et al.*, 1998).

5.2. Diabetes

A diabetes é uma desordem metabólica caracterizada pela elevação inapropriada de glucose sérica. A diabetes pode ser subdividida em várias categorias, dependendo da sua etiologia pode ser classificada como tipo 1, 2, gestacional, neonatal, de causa secundária ou genética. Mais de 95% de casos de diabetes diagnosticados

correspondem à diabetes tipo 2 (*World Health Organization, 2022*). Mecanicamente, a diabetes tipo 2 é caracterizada pela diminuição da produção e secreção da insulina pelas células beta dos ilhéus de Langerhans e/ou pela incapacidade de resposta apropriada dos tecidos sensíveis à sua ação o que resulta no acúmulo de glucose no sangue, ou seja, hiperglicemia (*Sapra et al., 2021*). Um estudo realizado por *Peng et al.*, demonstrou, através de um estudo de coorte, que a diabetes é um fator de risco individual para o desenvolvimento de lesões gástricas e agravado por outras comorbidades tal como pela toma de medicamentos (*Peng et al., 2013*). *Nie et al.*, demonstraram que doentes diabéticos com úlcera gástrica apresentam alterações nas células progenitoras endoteliais importantes na angiogénese e regeneração celular (*Nie et al., 2016*). Assim a presença concomitante das duas patologias contribui para o retardamento do processo de recuperação e cicatrização da mucosa gástrica (*Nie et al., 2016*). A maioria dos casos diagnosticados de diabetes tipo 2 carece de tratamento farmacológico que se baseia na administração de antidiabéticos orais (*Sapra et al., 2021*).

As **biguanidas**, nomeadamente a metformina, está incluída entre os fármacos de primeira linha na abordagem farmacoterapêutica da diabetes tipo 2, que embora utilizada há décadas, ainda tem um mecanismo de ação não totalmente explicado. A metformina contribui para a redução da resistência à insulina, redução da gluconeogénese, redução da absorção intestinal de hidratos de carbono, aumento da oxidação de ácidos gordos, entre outros efeitos (*Rang et al., 2016 Ritter et al., 2008; Wells et al., 2009*). Foi demonstrado que a metformina tem efeitos benéficos em doentes com úlcera gástrica causada por *H. pylori* tendo um efeito inibitório direto sobre o microrganismo. O possível mecanismo de ação da metformina pode estar relacionado com a capacidade de o fármaco inibir o complexo I da cadeia respiratória mitocondrial (*Courtois et al., 2018*). Como consequência ocorre a redução da produção de ATP e por isso a morte do microrganismo. Em procariontes e particularmente em *H. pylori*, a proteína homóloga do complexo I da cadeia respiratória é a NADH desidrogenase (NDH-1). Uma hipótese é a inibição da NDH-1 pela metformina o que resulta na disrupção da produção de ATP resultando na morte do *H. pylori*. No entanto esta hipótese não explica completamente os efeitos antimicrobianos da metformina considerando que outros

microrganismos que expressam igualmente NDH-1 não demonstraram sensibilidade ao fármaco (Courtois *et al.*, 2018).

As **sulfonilureias** são um grupo farmacológico cujo alvo principal são as células β dos ilhéus de Langerhans do pâncreas. As sulfonilureias estimulam a secreção de insulina com conseqüente redução de glucose plasmática. O local de ligação do fármaco situa-se na proximidade dos canais de potássio sensíveis a ATP (*ATP Sensitive Potassium Channels*) na superfície das células β pancreáticas (Rang *et al.*, 2016). Estudos realizados ainda no século passado demonstraram que algumas sulfonilureias como a tolbutamida e a gliquidona estimulam a produção ácida no estômago o que pode contribuir para o desenvolvimento de úlceras pépticas (Del Valle *et al.*, 1998; Aylett P, 1965). Foi demonstrado em ratos, que os inibidores dos canais de potássio sensíveis a ATP como a glibenclamida, agravam as lesões existentes na mucosa gástrica (Akar *et al.*, 1999). Estes resultados foram confirmados por um estudo posterior que avaliou o antagonismo dos efeitos protetores do nicorandilo pela glibenclamida. Os autores concluíram, ainda, que os efeitos protetores do nicorandilo dependiam da sua ação nos canais de potássio sensíveis a ATP. As funções dos referidos canais na manutenção de homeostase ainda não são conhecidas, no entanto, tem sido reportada a sua influência positiva na motilidade e na circulação sanguínea na mucosa gástrica (Ismail *et al.*, 2006).

As **glitazonas** são fármacos que alteram a sensibilidade celular à ação da insulina, ou seja, para que ocorra o efeito farmacológico, o doente deve, ainda, ser capaz de produzir insulina. As glitazonas ligam-se aos recetores γ ativados pela proliferação de peroxissomas (PPAR- γ), um recetor nuclear encontrado principalmente nos adipócitos e ainda nos hepatócitos e miócitos (Rang *et al.*, 2016; Ritter *et al.*, 2008; Wells *et al.*, 2009). Este grupo farmacológico costuma ter eficácia reduzida em monoterapia exceto se a terapêutica tiver início em fases precoces da diabetes (Wells *et al.*, 2009). O recetor γ ativado pela proliferação de peroxissoma é membro de uma superfamília de recetores nucleares que estão associados aos inúmeros processos de controlo da transcrição celular. A ativação desses recetores tem implicações no controlo do ciclo celular, carcinogénese, inflamação, aterosclerose e imunomodulação. Vários estudos demonstraram uma ação anti-inflamatória dos ligandos dos recetores PPAR- γ através da inibição de libertação de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-1- β , fator de necrose tumoral α (TNF- α) e interleucina-6 (Jiang *et al.*, 1998). Um estudo realizado

por Konturek *et al.*, demonstrou que existe uma elevada expressão dos recetores PPAR- γ nas margens da úlcera gástrica e a utilização da pioglitazona contribui para o processo de cicatrização da lesão e também para o aumento da circulação sanguínea nas margens das lesões (Konturek *et al.*, 2003). Estes resultados sugerem que os PPAR- γ estão envolvidos nos mecanismos de cicatrização e cura da úlcera. Esta observação é suportada pela sobre-expressão do mRNA codificante para PPAR- γ na zona da ulceração em comparação com a mucosa saudável e intacta. Um outro aspeto importante é o aumento, induzido pelos ligandos de PPAR- γ , da expressão de fatores pró-angiogénicos como o fator de crescimento endotelial (Konturek *et al.*, 2003). Um possível mecanismo de ação anti-inflamatória pode estar relacionado com a atenuação da expressão dos genes que codificam para as citocinas pró-inflamatórias como TNF e interleucinas (Jiang *et al.*, 1998). Não foram encontradas *Guidelines* que aconselhem a utilização de glitazonas como abordagem farmacológica de primeira linha de doentes com diabetes tipo 2 e úlcera péptica, no entanto e devido aos mecanismos conhecidos, a sua utilização pode ser benéfica no controlo de ambas as patologias.

5.3. Dislipidémia

Dislipidémia é caracterizada pela elevação do colesterol total, colesterol de baixa densidade (LDL) e triglicéridos e redução do colesterol de alta densidade (HDL). As anormalidades nas concentrações plasmáticas de colesterol podem resultar na predisposição para doenças coronárias, cerebrovasculares e arteriais vasculares periféricas (Wells *et al.*, 2009). A maioria dos casos diagnosticados deve-se a uma combinação de fatores genéticos, sócio-económicos tal como o estilo de vida e constituem a dislipidémia primária (Rang *et al.*, 2016; Ritter *et al.*, 2008). A dislipidémia secundária surge como efeito secundário de outras patologias como a diabetes, alcoolismo, doença renal crónica, hipotiroidismo, entre outras (Rang *et al.*, 2016).

As **estatinas** constituem a primeira linha na abordagem da hipercolesterolemia. As estatinas são inibidores seletivos e competitivos da hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) redutase, enzima responsável pela conversão de HMG-CoA a mevalonato na via biossintética do colesterol endógeno (Moghadasian, 1999; Gazzero *et al.*, 2011). Este fármaco reduz a síntese hepática de colesterol, aumenta a expressão dos recetores do

colesterol LDL e aumenta a captação hepática do colesterol LDL circulante (Rang *et al.*, 2016). Embora as estatinas possam provocar efeitos adversos GI como náuseas, vômitos, obstipação e diarreia (Ritter *et al.*, 2008), vários estudos comprovam a sua ação protetora da mucosa gástrica. Existem evidências de que as estatinas diminuem a acidez e o volume das secreções gástricas, provavelmente através da regulação da produção de óxido nítrico, prostaglandinas e outros mediadores químicos endógenos da mucosa gástrica (Tariq *et al.*, 2007). Estes fármacos têm, ainda, um papel fundamental na modulação da circulação sanguínea a nível GI e por isso na recuperação de uma lesão gástrica. Estas hipóteses são suportadas por um estudo de coorte realizado por Feng *et al.*, que concluíram que as estatinas têm efeitos dose-dependentes na incidência da úlcera péptica (Feng *et al.*, 2015). Tariq *et al.*, estudaram os efeitos gastroprotetores da sinvastatina que se devem, essencialmente, à sua habilidade para reduzir a acidez, inibir a formação de tromboxanos, eliminar radicais livres e diminuir a atividade dos neutrófilos (Tariq *et al.*, 2007). Recentemente foi documentado que a rosuvastatina tem uma ação anti-inflamatória e antioxidante independente da sua atividade hipolipidémica tendo ainda a capacidade de atenuar a lesão da mucosa gástrica induzida pela utilização do piroxicam, um AINE (Figura 5. 3) (Abdeen *et al.*, 2019). Nseir *et al.*, demonstraram que as estatinas contribuem para o aumento da taxa de irradicação de *H.pylori* de 72% para 91% quando utilizadas durante a terapêutica tripla (Nseir *et al.*, 2012).

Os **fibratos** são fármacos derivados de ácido fíbrico frequentemente utilizados em casos de dislipidémia mista e em doentes que não respondem às estatinas. Os fibratos disponíveis atualmente no mercado são o bezafibrato, o ciprofibrato, o gemfibrozil, o fenofibrato e o clofibrato. Estes fármacos são agonistas do recetor nuclear (recetor α ativado pela proliferação de peroxissomas) presente em muitos tecidos especialmente o tecido adiposo. Os fibratos contribuem para a redução do VLDL, triglicéridos e LDL e aumento do HDL (Rang *et al.*, 2016; Ritter *et al.*, 2008). A nível bioquímico, os fibratos aumentam a transcrição de genes codificantes para a lipoproteína lipase e estimulam a

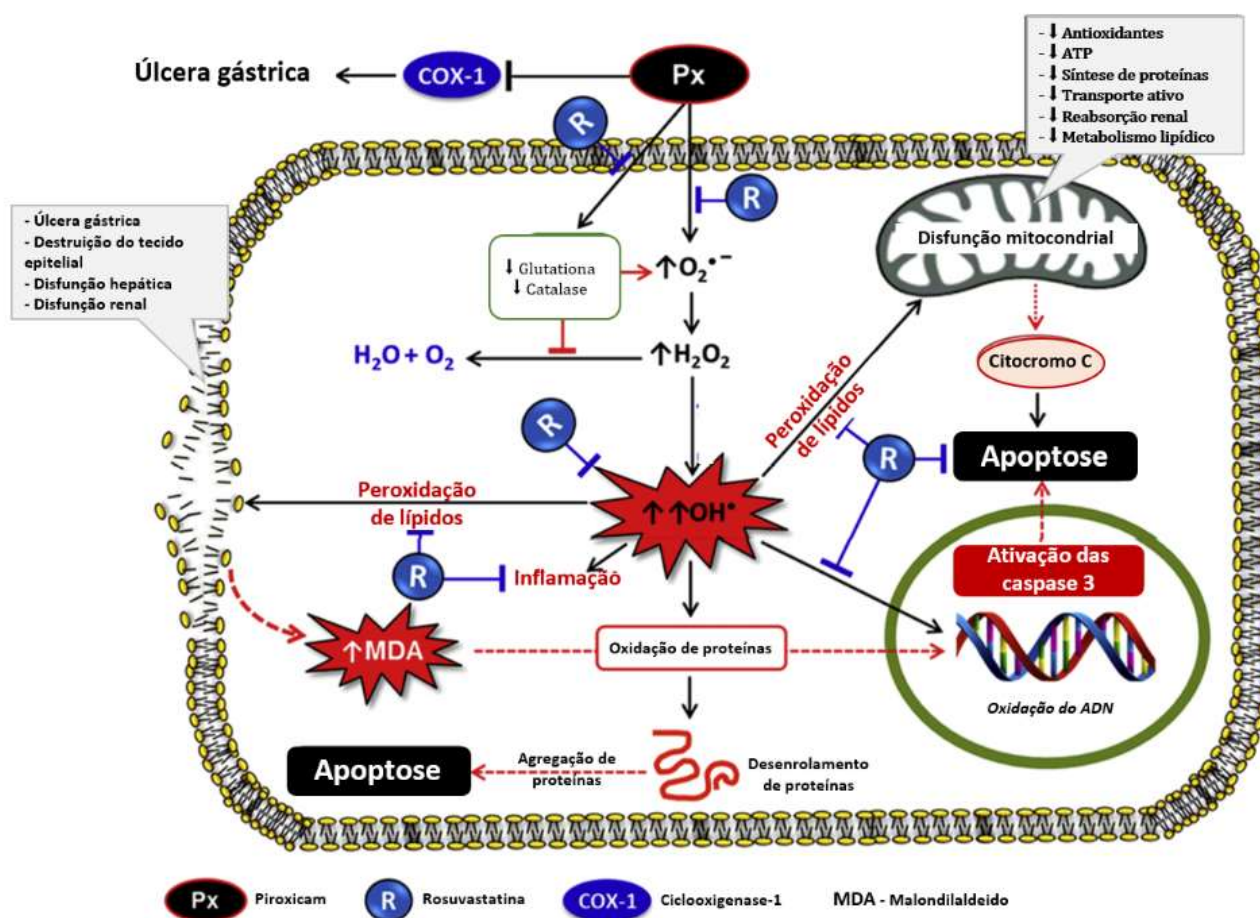


Figura 5. 23 - Representação esquemática do possível mecanismo de proteção da rosuvastatina contra a apoptose e *stress* oxidativo provocados pelo piroxicam. O potencial antioxidante da rosuvastatina suprime a cascata da oxidação desencadeada pelo piroxicam nomeadamente processos como produção de espécies reativas de oxigênio, peroxidação de lipídios, oxidação e desenrolamento de proteínas, inflamação e oxidação do ADN. A rosuvastatina inibe ainda a libertação de citocromo C e a ativação da caspase 3 (Adaptado de Abdeen *et al.*, 2019).

expressão de apolipoproteínas, apoA-1 e apoA-5 que, por sua vez, aumentam a recaptação de LDL. Os fibratos diminuem ainda a concentração plasmática de proteína-C reativa e fibrinogénio (Rang *et al.*, 2016). Pathak *et al.*, estudaram os efeitos do bezafibrato na secreção ácida e citoproteção gástrica em vários modelos de ratos com úlcera gástrica (Pathak *et al.*, 2007). Verificaram efeitos anti-ulcerogénicos do bezafibrato em ratos com úlcera gástrica induzida por ácido acético tendo-se observado uma potenciação dos processos de cicatrização das lesões devido, provavelmente, ao aumento da produção e libertação de óxido nítrico. Observou-se ainda a capacidade do

bezafibrato de inibir a formação de lesões induzidas por isquemia (Pathak *et al.*, 2007). Os achados histopatológicos das lesões na mucosa gástrica, induzidas por aspirina, demonstraram infiltração de células inflamatórias. A co-administração de bezafibrato com aspirina permitiu aumentar a renovação tecidual e diminuir a inflamação. É possível afirmar que os agonistas PPAR- α como o bezafibrato têm alguma atividade anti-inflamatória na úlcera gástrica tendo um efeito benéfico em doentes com hipercolesterolemia e/ou hipertrigliceridemia em concomitância com úlcera gástrica (Saha L, 2015).

6. Abordagem da dor em doentes com úlcera gástrica

O paracetamol constitui a primeira opção terapêutica na abordagem da dor de natureza diversa tal como a reumática, ginecológica, cirúrgica ou traumática. A dose diária recomendada pela Direção Geral da Saúde é, entre 3 a 4 g, exceto se o doente sofrer de doença hepática ou alcoolismo. Pelo facto de o paracetamol não interferir com os mecanismos de proteção gástrica anteriormente descritos é, igualmente, o fármaco de primeira linha na abordagem da dor em doentes com úlcera péptica (Direção Geral da Saúde², 2013).

O paracetamol é considerado um analgésico e antipirético com fraca atividade anti-inflamatória. Os efeitos farmacológicos do paracetamol, embora ainda não totalmente esclarecidos, devem-se à inibição da síntese de prostaglandinas no Sistema Nervoso Central (SNC). Uma explicação alternativa sugere que o paracetamol atua como um agente redutor inibindo assim as ciclo-oxigenases (COX) (Ouellet *et al.*, 2001; Rang *et al.*, 2016). O paracetamol existe no mercado em diversas formas farmacêuticas que permitem um ajuste às necessidades do doente. Os comprimidos de paracetamol efervescentes, por exemplo, permitem uma absorção mais rápida do fármaco devido ao aumento da área de superfície mantendo, ainda assim, a potência da ação farmacológica (Dubray *et al.*, 2021).

A prescrição de AINEs na terapêutica da dor é bastante frequente, no entanto deve ser tido em conta o perfil de segurança dos fármacos (Direção Geral da Saúde², 2013). A toma de AINEs constitui uma das principais causas de úlcera péptica podendo ainda causar hemorragia GI (Malik *et al.*, 2021), bem como contribuir para o aumento do risco de eventos cardiovasculares. Estes fármacos devem ser preferencialmente evitados em doentes com historial de úlcera péptica no entanto, quando não é possível, devem ser tomadas as devidas precauções. Os doentes com risco GI alto ou os que têm sintomas gastrointestinais *de novo* após introdução do AINE devem fazer proteção gástrica com um ARH₂ em dose dupla, um IBP ou misoprostol (Wells *et al.*, 2009; Direção Geral da Saúde², 2013). Um relatório de avaliação publicado em 2006 não encontrou diferenças significativas na segurança GI dos diferentes AINEs não seletivos (Chou *et al.*, 2006).

No que diz respeito ao tratamento de dores locais e/ou articulares, as opções farmacológicas de administração tópica como cremes, pomadas e géis apresentam

vantagens em relação às formas orais, dado que a absorção do fármaco ocorre através da pele no local da aplicação evitando assim a agressão à mucosa gástrica associada às formas farmacêuticas sólidas orais como comprimidos e cápsulas. As formas tópicas causam igualmente menos efeitos adversos sistémicos (Brenner & Stevens, 2013). Os AINEs aplicados topicamente são fracamente absorvidos para a circulação sistémica e o principal mecanismo de ação baseia-se na concentração da substância ativa no local alvo onde ocorre o efeito farmacológico. Por outro lado, os opióides mesmo que aplicados topicamente são absorvidos para a corrente sanguínea tendo efeitos locais e sistémicos embora os segundos em menor proporção quando comparado com as formas orais. Foi demonstrado que os recetores opióides estão igualmente presentes nos nervos periféricos terminais no tecido inflamado o que explica os efeitos locais dos opióides (Leppert *et al.*, 2018). Em casos mais graves e especialmente no tratamento da dor crónica, os opióides podem ser administrados pela via transdérmica permitindo uma libertação mais lenta e efeitos mais duradouros (Brenner & Stevens, 2013; Leppert *et al.*, 2018).

6.1. Inibidores da COX-2 são uma opção?

A ciclo-oxigenase 2 (COX-2) é uma isoforma indutível da enzima ciclo-oxigenase que converte o ácido araquidónico em prostanóides pró-inflamatórios e os subsequentes produtos metabólicos. Os efeitos anti-inflamatórios dos AINEs devem-se à sua capacidade de inibir a COX-2, já os seus efeitos secundários são devidos à inibição da isoforma constitutiva COX-1 (Shi *et al.*, 2007). Na mucosa gástrica, as COX-1 são responsáveis pela síntese de prostaglandinas do tipo E2 e I2 que têm um efeito protetor como o aumento da secreção de muco e bicarbonato, redução da secreção de HCl e pepsina e a manutenção da circulação sanguínea adequada para a mucosa gástrica. Por sua vez, as COX-2 são responsáveis pela produção de prostanóides inflamatórios. Assim, a inibição das COX-1 resulta no bloqueio dos mecanismos de proteção da mucosa gástrica enquanto a inibição das COX-2 resulta a redução dos mediadores inflamatórios e consequentemente da inflamação (Tomić *et al.*, 2017).

Uma revisão de estudos observacionais publicados até 2008 encontrou diferenças no risco de hemorragia GI entre vários AINEs e COXIBs (Inibidores Seletivos da Ciclo-

oxigenase-2). Neste estudo, o risco relativo médio de hemorragia e/ou perfuração gástrica era superior para aos AINEs não seletivos designados no estudo como tradicionais (ibuprofeno, aceclofenac, cetorolac, piroxicam, naproxeno, cetoprofeno, indometacina, meloxicam e diclofenac) em comparação com os seletivos das COX-2 (celecoxib e rofecoxib). Os mesmos autores concluíram ainda, que o risco de hemorragia é maior para AINEs com um tempo de semivida maior e quando administrados em formulações farmacêuticas com velocidade de libertação menor (Massó Gonzáles *et al.*, 2010).

Existe prova científica robusta que alguns modificadores da secreção ácida diminuem a incidência de úlcera e das suas complicações (IBP, ARH₂ e misoprostol). Uma revisão sistemática sugere que a combinação de um AINE com um IBP está associada a menor incidência de úlceras sintomáticas em comparação com um COXIB em monoterapia (Rostom *et al.*, 2002). Por isso, o celecoxib e o etoricoxib devem ser reservados para doentes que apresentam um risco acrescido de complicações GI e não toleram a associação de um AINE clássico com um supressor da secreção ácida ou misoprostol (Direção Geral da Saúde², 2013).

6.2. Utilização de opióides

Opióide é qualquer substância, endógena ou sintética, que produz efeitos semelhantes aos da morfina cujo antagonista é a naloxona (Rang *et al.*, 2016; Ritter *et al.*, 2008). Existem quatro tipos de recetores opióides no entanto pertencem todos à família de recetores acoplados à proteína G (Bovill JG, 1997). Os opióides atuam a nível dos canais iónicos na membrana neuronal, mais precisamente canais de potássio. Estas substâncias promovem a abertura dos canais de K⁺ (Miyake *et al.*, 1989) e inibem a abertura dos canais de cálcio dependentes de voltagem (Seward *et al.*, 1991) resultando na diminuição da excitabilidade neuronal e redução da libertação de neurotransmissores. A nível bioquímico, a ligação do opióide a qualquer um dos quatro tipos de recetor resulta na inibição da adenililciclase (Seward *et al.*, 1991; Bovill JG, 1997) e ativação da MAP cinase (Bovill JG, 1997), mecanismo responsável pela dependência física que constitui um dos efeitos adversos do uso de opióides. A morfina e outros opióides são altamente eficazes no tratamento da dor aguda, crónica e paliativa (Rang

et al., 2016; Ritter *et al.*, 2008). A nível do trato GI, os opióides aumentam o tónus e diminuem a motilidade GI podendo resultar em obstipação (Thörn *et al.*, 1996).

Alguns estudos demonstram que opióides como a morfina podem estar relacionados com o aparecimento e agravamento de úlceras gástricas. Embora não se conheça o mecanismo subjacente, os resultados obtidos num estudo realizado por Del Tacca *et al.*, sugerem que a morfina inibe a síntese de muco, diminui a circulação sanguínea local e interfere com os mecanismos citoprotectores das prostaglandinas (Del Tacca *et al.*, 1987). Outro estudo realizado em ratos demonstrou que a morfina contribui para o agravamento de lesões gástricas induzidas pelo etanol, indometacina e *stress* (Esplugues *et al.*, 1990). Por estas razões, a utilização de opióides deve ser evitada em doentes com úlcera gástrica ativa ou histórico de úlcera gástrica.

7. Importância do farmacêutico na prevenção da úlcera gástrica e na adesão à terapêutica

Com o desenvolvimento de serviços cada vez mais centrados no doente, o papel do farmacêutico tem expandido desde a tradicional dispensa e distribuição de medicamentos até a gestão terapêutica multidisciplinar centrada no doente (Albanese *et al.*, 2010). Muitos estudos já confirmaram que a intervenção direta do farmacêutico ou a sua participação em equipas multidisciplinares contribui para o aumento de *outcomes* clínicos e da qualidade de vida dos doentes através da otimização da utilização dos diferentes fármacos (Thomas *et al.*, 2014; van Eikenhorst *et al.*, 2017; Mes *et al.*, 2018; McNab *et al.*, 2018). A lei portuguesa declara, através do Decreto-Lei n.º 288/2001 de 10 de novembro, que o exercício da atividade farmacêutica tem como objetivo principal o utente (Artigo 72.º) e, por conseguinte, a primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do cidadão em geral (Artigos 81.º e 107.º). O Artigo 77.º apresenta, por sua vez, as atividades consideradas como parte integrante do ato farmacêutico realçando as mais centradas no doente, como sejam a *“interpretação e avaliação das prescrições médicas, a informação e consulta sobre medicamentos de uso humano e veterinário e sobre dispositivos médicos, sujeitos e não sujeitos a prescrição médica, junto de profissionais de saúde e de doentes, de modo a promover a sua correta utilização e o acompanhamento, vigilância e controlo da distribuição, dispensa e utilização de medicamentos”* (Decreto-Lei n.º 288/2001, 10 de novembro).

A revisão da medicação e o acompanhamento farmacoterapêutico são os serviços clínicos de intervenção farmacêutica que parecem ter maior potencial na identificação de doentes de risco e na prevenção da úlcera gástrica. O aparecimento de interações medicamentosas com significado clínico é muito frequente em adultos idosos que utilizam AINEs. Geralmente, a melhor gestão destas interações não passa tanto pela retirada de um dos fármacos mas pelo acompanhamento de algum indicador da manifestação dessa interação. O farmacêutico pode desenvolver um papel relevante em serviços como a revisão da medicação, para identificar estas interações potenciais, ou no acompanhamento farmacoterapêutico, na gestão destas situações quando devidamente identificadas. Salienta-se a importância da interação positiva com a

Medicina Geral e Familiar para a segurança e a eficiência das terapêuticas (Castel-Branco *et al.*, 2013).

No entanto e apesar de um elevado potencial, o estudo realizado por Showande *et al.*, demonstrou as fracas capacidades dos farmacêuticos na prevenção e identificação de doentes de risco na prática clínica aplicada à farmácia comunitária (Showande *et al.*, 2019). Os resultados do referido estudo demonstraram que as capacidades de identificação de indicadores da doença pelos farmacêuticos foram fracas e as recomendações dadas durante o aconselhamento e indicações farmacêuticas desadequadas. São por isso necessárias formações profissionais adequadas no âmbito do desenvolvimento de serviços direcionados aos doentes com úlcera gástrica tal como para o desenvolvimento de capacidades de identificação de doentes de risco (Showande *et al.*, 2019).

7.1. Papel do farmacêutico na identificação de doentes de risco

A crescente insatisfação com os cuidados de saúde prestados pelos profissionais de saúde tal como o desejo da independência dos médicos nos cuidados na saúde, têm conduzido a um aumento da adesão à automedicação pelos utentes. O acesso facilitado à informação técnico-científica pela população permite o desempenho de um papel ativo na sua própria saúde tal como um controlo maior sobre a mesma (Coons & McGhan, 1988).

O posicionamento privilegiado do farmacêutico permite providenciar informação e apoio sobre as questões em saúde, ajudar os utentes no reconhecimento das doenças de menor gravidade e tratamento com Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) ou, se for caso disso, remeter para outro profissional de saúde. A acessibilidade e disponibilidade do farmacêutico, com proximidade e sem necessidade de marcação prévia, proporciona uma excelente oportunidade para ajudar e aconselhar a melhor abordagem terapêutica (World Health Organization, 1998). Assim sendo, é de extrema importância o farmacêutico estar sensibilizado para a necessidade de prevenir fatores de risco para o desenvolvimento de doenças gástricas entre elas a úlcera péptica. Uma dispensa farmacêutica ativa, com aconselhamento e indicação adequados, permite

recolher informação clínica do doente como forma de identificar potenciais doentes de risco. É da responsabilidade farmacêutica identificar o uso inadequado e excessivo de AINEs pelo doente podendo este processo ser facilitado pela criação e constante atualização da ficha do utente. A identificação da razão subjacente à solicitação de um AINE pelo utente no momento do atendimento é essencial para o despiste da toma abusiva e inadequada destes medicamentos. Deste modo, seria expectável que este tipo de intervenção farmacêutica promovesse um consumo mais controlado de AINEs e com isso a redução da incidência de úlcera gástrica causada pelos mesmos.

7.2. Indicação farmacêutica na úlcera gástrica

Os doentes com úlcera gástrica ativa ou com historial de úlcera gástrica apresentam algumas restrições no que se refere à indicação terapêutica. Por todas as razões já referidas anteriormente, os AINEs como ibuprofeno e naproxeno não devem, nunca, ser indicados pelo farmacêutico no tratamento de afeções menores neste grupo de doentes. Este grupo de fármacos são frequentemente utilizados na abordagem da suspeita de síndromes gripais, cefaleias, enxaquecas, contusões e dores menstruais (Prior *et al.*, 2010; Lauder *et al.*, 2011; Prior *et al.*, 2012). A melhor alternativa disponível atualmente no mercado é o paracetamol sendo considerado o mais seguro para doentes com úlcera ou risco de úlcera gastrointestinal (Rahme *et al.*, 2002).

Relativamente à abordagem da tosse em doentes com úlcera gástrica, estudos revelam que fármacos como a carbocisteína e N-acetilcisteína são contraindicados em situações de úlcera gástrica (Allegra *et al.*, 1996; Koo *et al.*, 1986). Existe, no entanto, um estudo que demonstra alguma vantagem na utilização de N-acetilcisteína durante a terapêutica tripla de erradicação de *H. pylori* (Hyuk *et al.*, 2015). Um outro estudo demonstra ainda efeitos gastroprotetores da N-acetilcisteína em situações de úlcera induzida por AINEs (Hegab *et al.*, 2018). Os resultados dos estudos realizados por Hyuk *et al.*, não são estatisticamente significativos sendo necessário grupos de estudo de maiores dimensões e por essa razão, a N-acetilcisteína não deve ser indicada neste grupo de doentes (Hyuk *et al.*, 2015; Hegab *et al.*, 2018). O ambroxol apresenta o melhor perfil de segurança para doentes com úlcera gástrica pelo que deve ser o fármaco de

eleição no tratamento da tosse e sendo MNSRM deve ser utilizado na indicação farmacêutica (Cazan *et al.*, 2018).

A abordagem da dor de garganta em doentes com úlcera gástrica não está protocolada e não existem estudos direcionados nesse sentido. De entre os MNSRM disponíveis no mercado para o alívio da dor de garganta, apenas o amilmetacresol e o álcool diclorobenzílico não apresentam riscos comprovados quando tomados em doses adequadas para os doentes que sofram ou apresentem historial de úlcera gástrica. O amilmetacresol e o álcool diclorobenzílico podem, no entanto, apresentar efeitos adversos a nível do epitélio gástrico quando tomado em excesso, isto é, acima da dose diária máxima recomendada. Por isso a posologia deve ficar claramente esclarecida durante a indicação farmacêutica (Reckitt Benckiser Healthcare, 2016). O flurbiprofeno, por pertencer ao grupo de AINEs, não deve ser utilizado na indicação farmacêutica neste grupo de doentes (Laboratórios Azevedos - Indústria Farmacêutica, 2017).

A indicação farmacêutica no tratamento de afeções GI de menor gravidade, como sejam a diarreia ou obstipação, é semelhante nos doentes com úlcera gástrica não exigindo por isso alterações posológicas (Johnson & Johnson, 2019; BGP Products, 2015; Casen Recordati, 2019; Norgine Portugal Farmacêutica, 2014). Os laxantes de contacto e estimulantes como o sene e bisacodilo devem ser administrados na forma de comprimido revestido gastrorresistente de modo a evitar irritação gástrica (Roha arzneimittel, 2006).

8. Conclusão

A úlcera gástrica constitui um problema de saúde pública tanto em Portugal como no resto do mundo e pode, por vezes, ser uma ameaça à vida. As abordagens farmacológicas tal como a compreensão da fisiopatologia da doença e das suas causas etiológicas sofreu uma importante evolução ao longo do tempo. As novas abordagens terapêuticas permitiram diminuir as necessidades de intervenção cirúrgica e possibilitaram um melhor prognóstico aos doentes, no entanto esta ainda é uma patologia bastante prevalente.

O tratamento da úlcera gástrica é dependente da causa subjacente carecendo de um diagnóstico prévio cujos resultados ditam a abordagem farmacoterapêutica mais adequada. Úlceras gástricas de causa infecciosa, como é o caso de *H. pylori*, são abordadas de várias formas sendo um dos principais objetivos do tratamento, a erradicação do microorganismo. Para isso, os clínicos recorrem à antibioterapia em conjunto com outros fármacos que controlam a produção de HCl, como os IBP. A úlcera gástrica causada por AINEs requer, por norma, a suspensão da terapêutica tal como uma redução da produção de HCl através da utilização dos IBP. Independentemente da causa subjacente podem ser utilizados outros fármacos como o sucralfato, bismuto e análogos das prostaglandinas que contribuem para a proteção da mucosa gástrica e/ou controlar a sintomatologia. A abordagem terapêutica tem sofrido evolução ao longo dos anos. Embora não de forma generalizada, fármacos como os novos IBP como é o caso de vonoprazan têm sido utilizados no Japão evidenciando ótimos resultados na inibição da produção de HCl. Os probióticos estão a ganhar importância no tratamento da úlcera gástrica principalmente quando de causa infecciosa.

Para além da abordagem terapêutica da úlcera gástrica, qualquer outra terapêutica deve ser adaptada à condição do doente. Fármacos utilizados no tratamento de doenças crónicas como o caso da hipertensão arterial, diabetes, dislipidémia entre outras devem ser criteriosamente selecionados com base no balanço entre benefícios e riscos para o doente tendo em especial atenção os que têm efeitos nocivos na mucosa gástrica.

Atualmente as maiores preocupações são as resistências microbianas, nomeadamente de *H. pylori* à antibioterapia, o fácil acesso e conseqüente abuso de

AINEs e outras causas menos estudadas e exploradas como o *stress* e hábitos alcoólicos e tabágicos que predominam nos países desenvolvidos. É de extrema importância solucionar estes problemas pois as suas consequências envolvem custos acrescidos.

A evolução da úlcera péptica pode culminar na necessidade de intervenção cirúrgica tal como em malignidades que comprometem seriamente a qualidade de vida dos doentes. Para evitar isso é necessário a compreensão, por parte do doente, da importância do cumprimento da terapêutica e as alterações necessárias no seu estilo de vida.

Tratar e viver com a doença requer uma equipa multidisciplinar e um acompanhamento constante dos doentes. O farmacêutico tem um papel essencial no aconselhamento destes doentes devendo adaptar, da melhor forma, as terapêuticas prescritas constituindo assim a última linha de contacto com o doente e a de mais fácil acesso.

9. Referências bibliográficas

Abdeen A, Aboubakr M, Elgazzar D, Abdo M, Abdelkader A, Ibrahim S & Elkomy A. (2019). Rosuvastatin attenuates piroxicam-mediated gastric ulceration and hepato-renal toxicity in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy Journal*; 110, 895–905.

Albanese NP & Rouse MJ. (2010). Scope of Contemporary Pharmacy Practice: Roles, Responsibilities, and Functions of Pharmacists and Pharmacy Technicians. *Journal of the American Pharmacist Association*; 50(2), 35–69.

Alkim H, Koksar AR, Boga S, Sem I & Alkim C. (2017). Role of Bismuth in the Eradication of *Helicobacter pylori*. *American Journal of Therapeutics*; 24(6): 751- 757.

Anand MD. (2021). Peptic Ulcer Disease. In: <https://emedicine.medscape.com/article/181753-overview> (Acedido em Agosto de 2021).

Akar F, Uydes-Dogan BS, Buharalioglu CK, Abban G, Heinemann A, Holzer P & Van de Voorde J. (1999). Protective effect of cromakalim and diazoxide and pro-ulcerogenic effect of glibenclamide on indomethacin-induced gastric injury. *European Journal of Pharmacology*; 374: 461–470.

Akiyama J, Hosaka H, Kuribayashi S, Moriyasu S, Hisada Y, Okubo H, Watanabe K, Imbe K, Nagata N, Kojima Y, Yokoi C, Uemura N, Shimoyama Y, Kawamura O, Yamada M & Kusano M. (2020). Efficacy of Vonoprazan, a Novel Potassium-Competitive Acid Blocker, in Patients with Proton Pump Inhibitor-Refractory Acid Reflux. *Karger Journal*; 101: 174-183.

Alekseenko SA, Timoshin SS, Avilova AA, Fleishman MI & Lamekhova VG. (2004). Effect of enalapril, lisinopril, and amlodipine on the course of chronic gastritis in patients with arterial hypertension. *Klinicheskaia Meditsina (Mosk)*; 82: 42–5.

Allen JP, Canty AJ & Schulz S. (2002). Identification of cells expressing somatostatin receptor 2 in the gastrointestinal tract of SSTR2 knockout/lacZ knockin mice. *The Journal of Comparative Neurology*; 454, 329–340.

Allegra L, Cordaro CI & Grassi C. (1996). Prevention of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Bronchitis with Carbocysteine Lysine Salt Monohydrate: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Karger Journal*; 63(3), 174–180.

American Gastroenterological Association. (2003). Guidelines for osteoporosis in gastrointestinal diseases. *American Gastroenterological Association*; 124(3), 791-794.

Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y, Watanabe T, Tominaga K, Sasaki E & Tarnawski AS. (2005). 15th Anniversary of Rebamipide: Looking Ahead to the New Mechanisms and New Applications. *Digestive Diseases and Sciences Journal*; 50(S1), S3–S11.

Aria Rad. (2006). Em: Boulestreau R, Cremer A & Gose P. (2016). Hyperaldostérionisme primaire : nouvelles données morphologiques et fonctionnelles sur le ventricule gauche en échocardiographie bidimensionnelle. *Annales d'Endocrinologie*; 77(4), 289.

Atlas SA. (2007). The Renin-Angiotensin Aldosterone System: Pathophysiological Role and Pharmacologic Inhibition. *Journal of Managed Care Pharmacy*; 13(8 Supp B), 9–20.

Awasthi R & Kulkarni GT. (2014). Decades of research in drug targeting to the upper gastrointestinal tract using gastroretention technologies: where do we stand? *Drug Delivery Journal*; 23(2), 378–394.

Ayala G, Escobedo-Hinojosa WI, de la Cruz-Herrera CF & Romero I. (2014). Exploring alternative treatments for *Helicobacter pylori* infection. *World Journal of Gastroenterology*; 20(6), 1450–1469.

Aylett P. (1965). Effects of tolbutamide upon gastric secretion and emptying. *British Medical Journal*; 1(5448), 1464–1466.

Azhari H, Underwood F, King J, Coward S, Shah S, Ng S, Ho G, Chan C, Tang W & Kaplan GG. (2018). The Global Incidence of Peptic Ulcer Disease And Its Complications at The Turn Of The 21st Century: A Systematic Review. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*; 1(Suppl 2), 61–62.

Azer SA & Sankararaman S. (2022). Steatorrhea. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. In: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541055/> (Acedido em Agosto de 2022).

Bai JP, Hausman E, Lionberger R & Zhang X. (2012). Modeling and simulation of the effect of proton pump inhibitors on magnesium homeostasis. *Oral absorption of magnesium. Molecular Pharmaceutics*; 9(12):3495–505.

Baysoy G, Ertem D, Ademoğlu Ev, Kotiloğlu E, Keskin S & Pehlivanoglu E. (2004). Gastric Histopathology, Iron Status and Iron Deficiency Anemia in Children with *Helicobacter pylori* Infection. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*; Volume 38 (2) p 146-151.

Benigni A, Cassis P & Remuzzi G. (2010). Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO Molecular Medicine Journal*; 2(7), 247–257.

Berndt V, Götz E, Schönleben K & Langhans P. (1978). Das Stressulcus: derzeitiger Stand von Pathogenese, Klinik, Prophylaxe und Therapie [Stress-induced peptic ulcer; pathogenesis, clinical features, prevention and treatment]. *Praktische Anaesthesie*; 13 (2):108-22.

Bernstein CN & Leslie WD. (2003). The pathophysiology of bone disease in gastrointestinal disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*; 15(8), 857–864.

BGP Products. (2015). Resumo das características do medicamento - Duphalac 10 g/15 ml xarope. INFARMED.

Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S & Crowe SE. (2014). Oxidative Stress: An Essential Factor in the Pathogenesis of Gastrointestinal Mucosal Diseases. *American Physiological Society*; 94(2), 329–354.

Bovill JG. (1997). Mechanisms of actions of opioids and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *European Journal of Anaesthesiology*; 15: 9-15.

Boyce BF. (2009). Stomaching calcium for bone health. *Nature Medicine*; 15(6), 610-612.

Brandsborg O, Brandsborg M & Christensen NJ. (1976). The Role of the Beta-Adrenergic Receptor in the Secretion of Gastrin: Studies in Normal Subjects and in Patients with Duodenal Ulcers. *The American Journal of Clinical Investigation*; 6(1), 395–401.

Bregonzio C, Armando I, Ando H, Jezova M, Baiardi G & Saavedra JM. (2003). Anti-inflammatory effects of angiotensin II AT receptor antagonism prevent stress-induced gastric injury. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*; 285(2), G414–G423.

Brenner GM & Stevens CW. *Pharmacology*. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2013. 7ª edição.

Britannica T & Editors of Encyclopaedia (2020). Stomach. *Encyclopedia Britannica*. <https://www.britannica.com/facts/stomach>. (Acedido em Julho de 2021).

Brogden N, Heel RC, Speight TM & Avery GS. (1984). Sucralfate. *Springer*; 27(3), 194–209.

Canducci F, Armuzzi A, Cremonini F, Cammarota G, Bartolozzi F, Pola P, Gasbarrini G & Gasbarrini A. (2000). A lyophilized and inactivated culture of *Lactobacillus acidophilus* increases *Helicobacter pylori* eradication rates. *Alimentary Pharmacology & Therapy Journal*; 14: 1625–1629.

Carl-McGrath S, Gräntzdörffer I, Lendeckel U, Ebert MP & Röcken C. (2009). Angiotensin II-generating enzymes, angiotensin-converting enzyme (ACE) and mast cell chymase (CMA1), in gastric inflammation may be regulated by *H. pylori* and associated cytokines. *Elsevier*; 41(5), 419–427.

Casen Recordati. (2019). Resumo das características do medicamento - Casenlax 500 mg/ml solução oral. INFARMED.

Castel-Branco M, Santos T, Carvalho M, Caramona M, Santiago M, Fernandez-Llimos F & Figueiredo V. (2013). As bases farmacológicas dos cuidados farmacêuticos: o caso dos AINEs. *Acta Farmacêutica Portuguesa*; v2(2), pp. 79-87.

Cave D & Vargas M. (1989). Effect of a *Campylobacter pylori* protein on acid secretion by parietal cells. *Lancet*; 2: 187–189.

Cazan D, Klimek L, Sperl A, Plomer M, Pohlmann T & Kölsch S. (2018). Safety of ambroxol in the treatment of airway diseases in adult patients. *Expert Opinion on Drug Safety*; 17(12): 1211-1224.

Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivali N, Edmonds PJ, Ungprasert P & Erickson SB. (2015). Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Renal Failure Journal*; 37(7), 1237–1241.

Chey W & Wong B. (2017). Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *Helicobacter pylori* Infection. *American Journal of Gastroenterology*; 102(8): 1808-25.

Chou R, Helfand M, Peterson K, Dana T & Roberts C. (2006). Comparative Effectiveness and Safety of Analgesics for Osteoarthritis . Rockville (MD). Agency for Healthcare Research and Quality; Report No: 06-EHC009-EF.

Chung C, Chiang T & Lee Y. (2015). A systematic approach for the diagnosis and treatment of idiopathic peptic ulcers. *Korean Journal of Internal Medicine*; 30: 559–70.

Coons ST & McGhan WF. (1988). The role of drugs in self-care. *Journal of Drug Issues*; 18:175.

Costa-Rodrigues J, Reis S, Teixeira S, Lopes S & Fernandes MH. (2013). Dose-dependent inhibitory effects of proton pump inhibitors on human osteoclastic and osteoblastic cell activity. *FEBS Journal*; 280(20), 5052-5064.

Courtois S, Bénéjat L., Izotte J, Mégraud F, Varon C, Lehours P & Bessède E. (2018). Metformin can inhibit *Helicobacter pylori* growth. *Future Microbiology*; 13: 1575-1583.

Davison JS & Najafi-Farashah A. (1987). Vagal inhibition of gastric acid secretion: evidence for cholecystokinin as the inhibitory transmitter in the mouse stomach. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*; 65, 1937–1941.

Deakin M & Williams JG. (1992). Histamine H2-Receptor Antagonists in Peptic Ulcer Disease. *Springer*; 44(5), 709–719.

Decreto-Lei n.º 288/2001 de 10 de Novembro. *Diário da República*, 1.ª série, Nº 261

Deding U, Ejlskov L., Grabas MP, Nielsen BJ, Torp-Pedersen C & Bøggild H. (2016). Perceived stress as a risk factor for peptic ulcers: a register-based cohort study. *BMC Gastroenterology Journal*; 16(1), 140.

Del Tacca M, Bernardin C, Corsano E, Soldani G & Rozé C. (1987). Effects of Morphine on Gastric Ulceration, Barrier Mucus and Acid Secretion in Pylorus-Ligated Rats. *Pharmacology Journal*; 35(3), 174–180.

Del Valle JC, Olea J, Pereda C, Gutiérrez Y, Felú JE & Rossi I. (1998). Sulfonylurea effects on acid and pepsinogen secretion in isolated rabbit gastric glands. *European Journal of Pharmacology*; 343(2-3), 225–232.

Devalia V, Hamilton MS & Molloy AM. (2014). Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *British Journal of Haematology*; 166(4), 496-513.

Direção Geral da Saúde. Norma 030/2013. Abordagem, Diagnóstico e Tratamento da Ferropénia no Adulto.

Direção Geral da Saúde. Norma 036/2011. Supressão Ácida: Utilização dos Inibidores da Bomba de Prótons e das suas Alternativas Terapêuticas. 30 de Setembro de 2011.

Direção Geral da Saúde. Norma 013/2011. Anti-inflamatórios não esteroides sistémicos em adultos: orientações para a utilização de inibidores da COX-2.

Drini M. (2017). Peptic ulcer disease and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Australian Prescriber Journal*; 40(3), 91–93.

Dubray C, Maincent P & Milon JY. (2021). From the pharmaceutical to the clinical: the case for effervescent paracetamol in pain management. A narrative review. *Current Medical Research & Opinion*; 37(6):1039-1048.

Esplugues JV & Whittle BR. (1990). Morphine potentiation of ethanol-induced gastric mucosal damage in the rat. *Gastroenterology Journal*; 98(1), 82–89.

European Medicines Agency. (2014). Metoclopramide-containing medicines. EMEA/H/A-31/1321.

Eutamene H, Theodorou V, Fioramonti J & Bueno L. (2003). Acute stress modulates the histamine content of mast cells in the gastrointestinal tract through interleukin-1 and corticotropin-releasing factor release in rats. *Journal of Physiology*; 553 (Pt 3): 959-66.

Farzam K, Sabir S & O'Rourke MC. (2021). Antihistamines. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. In: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538188/>. (Acedido em Setembro de 2021).

Fashner J & Gitu AC. (2015). Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease and H. pylori Infection. *American Family Physician Journal*; 91(4): 236-42.

Feng A, Chuang E, Wu SH, Wang JC, Chang SN, Lin CL & Kao CH. (2015). The effect of statins on the occurrence of peptic ulcer. *European Journal of Internal Medicine*; 26(9): 731-5.

Flemström G & Turnberg LA. (1984). Gastroduodenal defence mechanisms. *Clinics in Gastroenterology*; 13(2): 327-54.

Ferron GM, McKeand W & Mayer PR. (2001). Pharmacodynamic Modeling of Pantoprazole's Irreversible Effect on Gastric Acid Secretion in Humans and Rats. *The Journal of Clinical Pharmacology*; 41(2), 149–156.

Florentin M & Elisaf MS. (2012). Proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia: A new challenge. *World Journal of Nephrology*; 1(6): 151-4.

Food and Drug Administration. (2011). FDA Drug Safety Communication: Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs). <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-low-magnesium-levels-can-be-associated-long-term-use-proton-pump>. (Acedido em Dezembro de 2022).

Freston JW. (1982). Drugs Five Years Later: Cimetidine: II. Adverse Reactions and Patterns of Use. *Annals of Internal Medicine*; 97(5), 728.

Fykse V, Coy DH, Waldum HL & Sandvik AK. (2005). Somatostatin-receptor 2 (sst2) - mediated effects of endogenous somatostatin on exocrine and endocrine secretion of the rat stomach. *British Journal of Pharmacology*; 144(3): 416-21.

Garg M, Angus PW, Burrell LM, Herath C, Gibson PR & Lubel JS. (2012). Review article: the pathophysiological roles of the renin-angiotensin system in the gastrointestinal tract. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics Journal*; 35(4): 414-28.

Garrow D, Thompson H & Delegge M. (2008). Risk Factors for Gastrointestinal Ulcer Disease in the U.S. Population. *American Journal of Gastroenterology*; 103; S392.

Gazzerro P, Proto MC, Gangemi G, Malfitano AM, Ciaglia E, Pisanti S, Santoro A, Laezza C & Bifulco M. (2011). Pharmacological Actions of Statins: A Critical Appraisal in the Management of Cancer. *American Society for Pharmacology and Experimental Technology Journal*; 64(1), 102–146.

Gedda K, Scott D, Besancon M, Lorentzon P & Sachs G. (1995). Turnover of the gastric H⁺,K⁺ - Adenosine triphosphatase α subunit and its effect on inhibition of rat gastric acid secretion. *Gastroenterology Journal*; 109(4), 1134–1141.

Goddard AF, James MW, McIntyre AS & Scott BB. (2011). Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *British Society of Gastroenterology*; 60: 1309 e 1316.

Gu Q, Song D & Zhu M. (2009). Oral vaccination of mice against *Helicobacter pylori* with recombinant *Lactococcus lactis* expressing urease subunit B. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*; 56(3): 197-203.

Gulmez SE, Lassen AT, Aalykke C, Dall M, Andries A, Andersen BS, Hansen JM, Andersen M & Hallas J. (2008). Spironolactone use and the risk of upper gastrointestinal bleeding: a population-based case-control study. *British Journal of Clinical Pharmacology*; 66(2), 294–299.

Gupta RK, Kulshrestha VK & Sharma ML. (1989). Effect of metoclopramide on gastric ulceration and secretion in albino rats. *Archive Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*; 297: 158-65.

Håkanson R & Sundler F. (1991). Histamine-producing cells in the stomach and their role in the regulation of acid secretion. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*; 180: 88-94.

Handa P & Kowdley KV. (2016). A Proton Pump Inhibitor a Day Keeps the Iron Away. *Clinical Gastroenterology and Hepatology Journal*; 14(1), 153–155.

Hayakawa Y, Fox JG & Wang TC. (2017). The Origins of Gastric Cancer From Gastric Stem Cells: Lessons From Mouse Models. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology Journal*, 3(3), 331–338.

He Y, Chan EW, Leung WK, Anand S & Wong ICK. (2015). Systematic review with meta-analysis: the association between the use of calcium channel blockers and gastrointestinal bleeding. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics Journal*; 41(12), 1246–1255.

Hegab II, Nagi Abd-Ellatif R & Sadek MT. (2018). The Gastrprotective Effect of N-acetylcysteine and Genistein in Indomethacin-Induced Gastric Injury in Rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*; 96(11): 1161-1170.

Heinemann A, Sattler V, Jovic M, Wiene W & Holzer P. (1999). Effect of angiotensin II and telmisartan, an angiotensin1 receptor antagonist, on rat gastric mucosal blood flow. *Alimentary Pharmacol & Therapeutics Journal*; 13: 347–55.

Helander HF & Keeling DJ. (1993). Cell biology of gastric acid secretion. *Baillière's Clinical Gastroenterology*; 7(1), 1–21.

Hirai M, Azuma T, Ito S, Kato T & Kohli Y. (1995). A proton pump inhibitor, E3810, has antibacterial activity through binding to *Helicobacter pylori*. *Journal of Gastroenterology*; 30(4), 461–464.

Holz C, Busjahn A, Mehling H, Arya S, Boettner M, Habibi H & Lang C. (2015). Significant reduction in *Helicobacter pylori* load in humans with non-viable *Lactobacillus reuteri* DSM17648: a pilot study. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*; 7: 91–100.

Hsu M, Safadi AO & Lui F. (2022). Physiology, Stomach. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. In: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535425/> (Acedido em Julho de 2022).

Hua S. (2020). Advances in Oral Drug Delivery for Regional Targeting in the Gastrointestinal Tract - Influence of Physiological, Pathophysiological and Pharmaceutical Factors. *Frontiers in Pharmacology*; 11: 524.

Hyuk Y, Dong HL, Eun SJ, Jaihwon K, Cheol MS, Young SP, Jin-Hyeok H, Jin-Wook K, Sook-Hayng J & Nayoung K. (2015). Effects of N-acetylcysteine on First-Line Sequential Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: A Randomized Controlled Pilot Trial. *Gut and Liver Journal*; 10(4):520-5.

Instituto Nacional de Estatística - Causas de Morte: 2017. Lisboa: INE. (2019). In: <https://www.ine.pt/xurl/pub/358633033>. (Acedido em Julho de 2021).

Ismail H, Khalifa M, Hassan M & Ashour O. (2006). Investigation of the Mechanisms Underlying the Gastroprotective Effect of Nicorandil. *Karger Journal*; 79(2), 76–85.

Jiang C, Ting AT & Seed B. (1998). PPAR γ agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature*; 391, 82 – 86.

Jimenez K, Kulnigg-Dabsch S & Gasche C. (2015). Management of Iron Deficiency Anemia. *Gastroenterology & Hepatology Journal*; 11(4), 241–250.

Johnson & Johnson. (2019). Resumo das características do medicamento - Imodium Rapid 2 mg comprimido orodispersível. INFARMED.

Kamada T, Satoh K, Itoh T, Ito M, Iwamoto J, Okimoto T, Kanno T, Sugimoto M, Chiba T, Nomura S, Mieda M, Hiraishi H, Yoshino J, Takagi A, Watanabe S & Koike K. (2021). Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease. *Journal of Gastroenterology*; 56 (4): 303-322.

Kassavin DS, Pham D, Pascarella L, Yen-Hong K & Goldfarb MA. (2013). The combined use of proton pump inhibitors and antibiotics as risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Healthcare Infection Journal*; 18(2), 76–79.

Katz J. (1991). Acid Secretion and Suppression. *Medical Clinics of North America*; 75(4), 877–887.

Klein KB, Orwoll ES, Lieberman DA, Meier DE, McClung MR & Parfitt AM. (1987). Metabolic bone disease in asymptomatic men after partial gastrectomy with Billroth II anastomosis. *Gastroenterology Journal*; 92(3), 608-616.

Knez M, Graham RD, Welch RM & Stangoulis JR. (2015). New Perspectives on the Regulation of Iron Absorption via Cellular Zinc Concentrations in Humans. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*; 57(10): 2128-2143.

Konturek P, Brzozowski T, Kania J, Konturek S, Kwiecien S, Pajdo R & Hahn E. (2003). Pioglitazone, a specific ligand of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, accelerates gastric ulcer healing in rat. *European Journal of Pharmacology*; 472(3), 213–220.

Konturek S, Bielański W, Płonka M, Pawlik T, Pepera J & Konturek PC. (2003). *Helicobacter pylori*, non-steroidal anti-inflammatory drugs and smoking in risk pattern of gastroduodenal ulcers. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*; 38: 923–30.

Koo ML, Ogle CW & Cho CH. (1986). Effects of Verapamil, Carbenoxolone and N-Acetylcysteine on Gastric Wall Mucus and Ulceration in Stressed Rats. *Karger Journal*; 32(6), 326–334.

Krugh M & Maani CV. (2021). Misoprostol. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. In: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539873/> (Acedido em Setembro de 2021).

Kudaravalli P & John S. (2021). Sucralfate. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. In: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551527/> (Acedido em Setembro de 2021).

Kumar M & Kaushik D. (2018). An Overview On Various Approaches And Recent Patents On Gastroretentive Drug Delivery Systems. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*; 12 (2): 84-92.

Kuna L, Jakab J, Smolic R, Raguz-Lucic N, Vcev A & Smolic M. (2019). Peptic Ulcer Disease: A Brief Review of Conventional Therapy and Herbal Treatment Options. *Journal of Clinical Medicine*; 8(2), 179.

Kurata JH, Nogawa AN, Abbey DE & Petersen F. (1992). A prospective study of risk for peptic ulcer disease in seventh-day adventists. *Gastroenterology Journal*; 102(3), 902–909.

Laboratórios Azevedos - Indústria Farmacêutica. (2017). Resumo das características do medicamento – Mentocaína Anti-Inflam 8,75 mg pastilhas. INFARMED.

Lauder SN, Taylor PR, Clark SR, Evans RL, Hindley JP, Smart K & Gallimore AM. (2011). Paracetamol reduces influenza-induced immunopathology in a mouse model of infection without compromising virus clearance or the generation of protective immunity. *BMJ Journal*; 66(5), 368–374.

Leppert W, Malec-Milewska M, Zajaczkowska R & Wordliczek J. (2018). Transdermal and Topical Drug Administration in the Treatment of Pain. *Molecules*; 23(3), 681.

Levenstein S. (2002). Psychosocial factors in peptic ulcer and inflammatory bowel disease. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*; 70(3), 739–750.

Levenstein S, Rosenstock S, Jacobsen RK, et al. (2015). Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of *Helicobacter pylori* infection or use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical Gastroenterology & Hepatology Journal*; 13: 498–506.

Li LF, Chan RL, Lu L, Shen J, Zhang L, Wu WK & Cho CH. (2014). Cigarette smoking and gastrointestinal diseases: The causal relationship and underlying molecular mechanisms. *International Journal of Molecular Medicine*; 34, 372-380.

Li P, Han M, Shi H, Cheng R, Liu S & Zhu S. (2022). Comparison of Potassium-Competitive Acid Blockers and Proton Pump Inhibitors in Preventing Delayed Bleeding after Endoscopic Submucosal Dissection of Early Gastric Cancer: An Update Systematic Review and Meta-Analysis. *Research Square*.

Lindström E, Chen D, Norlén P, Andersson K & Håkanson R. (2001). Control of gastric acid secretion: the gastrin-ECL cell-parietal cell axis. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*; 128(3), 503-511.

Lipof T, Shapiro D & Kozol RA. (2006). Surgical perspectives in peptic ulcer disease and gastritis. *World Journal of Gastroenterology*; 12(20), 3248-3252.

Lv X, Song H, Yang J, Li T, Xi T & Xing Y. (2014). A multi-epitope vaccine CTB-UE relieves *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammatory reaction via up-regulating microRNA-155 to inhibit Th17 response in C57/BL6 mice model. *Humane Vaccine & Immunotherapy Journal*; 10: 3561-3569.

Mackay JD & Bladon PT. (2010). Hypomagnesaemia due to proton-pump inhibitor therapy: a clinical case series. *QJM – Journal of Association of Physicians*; 103(6):387-95.

Maity P, Biswas K, Roy S, Banerjee RK & Bandyopadhyay U. (2003). Smoking and the pathogenesis of gastroduodenal ulcer--recent mechanistic update. *Molecular and Cellular Biochemistry Journal*; 253(1-2): 329-38.

Malagelada JR, Ahlquist DA & Moore SC. (1986). Defects in prostaglandin synthesis and metabolism in ulcer disease. *Digestive Diseases and Sciences Journal*; 31(S2), 20S-27S.

Malfertheiner P, Bayerdorffer E, Diете U, Gil J, Lind T, Misiuna P & Zeijlon L. (1999). The GU-MACH study: the effect of 1-week omeprazole triple therapy on *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric ulcer. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics Journal*; 13(6), 703-712.

Malik TF, Gnanapandithan K & Singh K. (2021). Peptic Ulcer Disease. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. In: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534792/>. (Acedido em Setembro de 2021).

Malmi H, Kautiainen H, Virta LJ, Färkkilä N, Koskenpato J & Färkkilä MA. (2014). Incidence and complications of peptic ulcer disease requiring hospitalisation have markedly decreased in Finland. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics Journal*; 39(5), 496-506.

Manekar MS, Pandit RH & Joshi MA. (1984). Metoclopramide and experimentally-induced gastric ulceration in guinea-pigs. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*; 28(1):67-70.

Mandal UK, Chatterjee B & Senjoti FG. (2016). Gastro-retentive drug delivery systems and their in vivo success: A recent update. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*; 11(5), 575-584.

Mandel KG, Daggy PB, Brodie DA & Jacoby HI. (2000). Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics Journal*; 14(6), 669–690.

Marabotto E, Ziola S, Savarino V, Giannini EG, Furnari M, Bodini G, Zingone F, Ghisa M, Barberio B, Zentilin P & Savarino E. (2020). Vonoprazan Fumarate for the Treatment of Gastric Ulcers: A Short Review on Emerging Data. *Clinical and Experimental Gastroenterology Journal*; 13, 99–104.

Marsh AM & Buicko JL. (2021). Gastric Resection. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. In: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560760/>. (Acedido em Setembro de 2021).

Marshall BJ, Warren RM. (1984). Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*; 16: 1311–1315.

Márquez M, Ducóns JA, Lanás A, Martínez T & Sainz R. (1989). Prevalencia de úlcera péptica en fumadores y no fumadores en Aragón [Prevalence of peptic ulcer in smokers and non-smokers in Aragon]. *Revista Espanhola de las Enfermedades del Aparato Digestivo*; 75(6): 566-71.

Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L & Caughey GE. (2017). What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatrics Journal*; 17(1), 230.

Massó González EL, Patrignani P, Tacconelli S & García Rodríguez LA. (2010). Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis & Rheumatism Journal*; 62(6): 1592-601.

McCarthy DM. (1999). Comparative toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *The American Journal of Medicine*; 107(6), 37–46.

McNab D, Bowie P, Ross A, MacWalter G, Ryan M & Morriso J. (2018). Systematic Review and Meta-Analysis of the Effectiveness of Pharmacist-Led Medication Reconciliation in the Community after Hospital Discharge. *BMJ Quality & Safety*; 27 (4), 308–320.

Medalie J, Neufeld H, Goldbourt U, Kahn H, Riss E & Oron D. (1970). Association between blood-pressure and peptic-ulcer incidence. *The Lancet*; 296(7685), 1225–1226.

Mejia A & Kraft W. (2009). Acid Peptic Diseases: Pharmacological Approach to Treatment. *Expert Review of Clinical Pharmacology*; 2(3): 295-314.

Mes MA, Katzer CB, Chan AY, Wileman V, Taylor SC & Horne R. (2018). Pharmacists and Medication Adherence in Asthma: a Systematic Review and Meta-Analysis. *European Respiratory Journal*; 52(2).

Miller TA. (1987). Mechanisms of stress-related mucosal damage. *The American Journal of Medicine*; 83(6), 8–14.

Miyake M, Christie MJ & North RA. (1989). Single potassium channels opened by opioids in rat locus ceruleus neurons. *Proceeding of the National Academy of Science of the USA*; 86(9): 3419-22.

Moghadasian MH. (1999). Clinical pharmacology of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Life Sciences Journal*; 65(13), 0–1337.

Mou D, Zhu X, Xu W & Du R. (1998). The pathogenetic role of endogenous angiotensin II in stress ulcer in obstructive jaundice rats. *China Medical Journal*; 111: 309–12.

Mrda Z, Zivanovic M, Rasic J, Gajin S, Somer L, Trbojevic S & Majoros J. (1998). Therapy of *Helicobacter pylori* infection using *Lactobacillus acidophilus*. *The Saudi Journal of Gastroenterology*; 51:343–345

Muller-Lissner S. (1985). Bile Reflux is Increased in Cigarette Smokers. *Gastroenterology Journal*; 90 (5Pt1):1205-9.

Muzaheed. (2020). *Helicobacter pylori* Oncogenicity: Mechanism, Prevention, and Risk Factors. *The Scientific World Journal*; 3018326.

Najm WI. (2011). Peptic Ulcer Disease. Primary Care: Clinics in Office Practice. *Open Journal of Gastroenterology*; 6(11) 383–394.

Nie Z, Xu L., Li C, Tian T, Xie P, Chen X & Li B. (2016). Association of endothelial progenitor cells and peptic ulcer treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Experimental and Therapeutic Medicine Journal*; 11(5), 1581–1586.

Noach L, Bosma N, Jansen J, Hoek F, Van Deventer S & Tytgat G. (1994) Mucosal tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8 production in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*; 29: 425–429.

Norgine Portugal Farmacêutica. (2014). Resumo das características do medicamento - Normacol Plus 620 mg/g + 80 mg/g Granulado. INFARMED.

Nseir W, Diab H, Mahamid M, Abu-Elheja O, Samara M, Abid A & Mograbi J. (2012). Randomised clinical trial: simvastatin as adjuvant therapy improves significantly the *Helicobacter pylori* eradication rate - a placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 36(3), 231–238.

Oertli M, Noben M, Engler DB, Semper RP, Reuter S & Maxeiner J. (2013). *Helicobacter pylori* gamma-glutamyl transpeptidase and vacuolating cytotoxin promote gastric persistence and immune tolerance. *Proceeding of the National Academy of Science of the USA*; 110: 3047–52.

Ogielska M, Lanotte P, Le Brun C, Valentin AS, Garot D & Tellier ACI. (2015). Emergence of community-acquired *Clostridium difficile* infection: the experience of a French hospital and review of the literature. *International Journal of Infectious Diseases*; 37: 36–41.

Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cífková R, Dominiczak AF, Grassi G, Jordan J, Poulter NR, Rodgers A & Whelton PK. (2018). Hypertension. *Nature*; 4, 18014.

Oshima T & Miwa H. (2018). Potent Potassium-competitive Acid Blockers: A New Era for the Treatment of Acid-related Diseases. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*; 24(3): 334-344.

Ouellet M & Percival MD. (2001). Mechanism of acetaminophen inhibition of cyclooxygenase isoforms. *Archive of Biochemistry and Biophysics*; 387, 273–280.

Pahor M, Guralnik JM & Furberg CD. (1996). Risk of gastrointestinal haemorrhage with calcium antagonists in hypertensive persons over 67 years old. *Lancet*; 347: 1061-5.

Papanov S, Georgieva M, Obreshkova D & Atanasov P. (2014). Analytical survey comparison of some beta-lactam antibiotics used in practice. *Pharmacia Journal*; 61.

Pathak R, Asad M, Hrishikeshavan HJ & Prasad S. (2007). Effect of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha agonist (bezafibrate) on gastric secretion and gastric cytoprotection in rats. *Fundamental & Clinical Pharmacology*; 21(3): 291-6.

Peng X, Zhang R, Duan G, Sun N, Zhang L, Chen S, Fan Q & Xi Y. (2018). Production and delivery of *Helicobacter pylori* NapA in *Lactococcus lactis* and its protective efficacy and immune modulatory activity. *Nature*; 8: 6435.

Peng YL, Leu HB, Luo JC, Huang CC, Hou MC, Lin HC & Lee FY. (2013). Diabetes Is an Independent Risk Factor for Peptic Ulcer Bleeding: A Nationwide Population-based Cohort Study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*; 28(8): 1295-1299.

Perdigón G, Medina M, Vintiñi E & Valdéz JC. (2000). Intestinal pathway of internalization of lactic acid bacteria and gut mucosal immunostimulation. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*; 13: 141–150.

Pfeiffer A, Rochlitz H & Noelle B. (1990). Muscarinic receptors mediating acid secretion in isolated rat gastric parietal cells are of M3 type. *Gastroenterology Journal*; 98, 218–222.

Pinero DJ & Connor JR. (2000). Iron in the Brain: An Important Contributor in Normal and Diseased States. *SAGE Journals*; 6(6), 435–453.

Porat D & Dahan A. (2020). Medication Management after Bariatric Surgery: Providing Optimal Patient Care. *Journal of Clinical Medicine*; 9(5), 1511.

Pounder RE. (1988). Histamine H₂-receptor antagonists. *Baillière's Clinical Gastroenterology*; 2(3), 593–608.

Pounder RE, Williams JG, Russell RC, Milton-Thompson GJ & Misiewicz JJ. (1976). Inhibition of food-stimulated gastric acid secretion by cimetidine. *British Medical Journal*; 17(3), 161–168.

Prior MJ, Codisoti JR & Fu M. (2010). A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Acetaminophen for Treatment of Migraine Headache. *The Journal of Head and Face Pain*; 50(5), 819–833.

Prior MJ, Lavins BJ & Cooper K. (2012). A Randomized, Placebo-controlled Trial of Acetaminophen Extended Release for Treatment of Post-marathon Muscle Soreness. *The Clinical Journal of Pain*; 28(3), 204–210.

Prosapio JG, Sankar P & Jialal I. (2021). Physiology, Gastrin. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. In: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534822/>. (Acedido em Julho de 2021).

Qureshi N, Li P & Gu Q. (2019). Probiotic therapy in *Helicobacter pylori* infection: a potential strategy against a serious pathogen?. *Applied Microbiology and Biotechnology Journal*; 103(4): 1573-1588.

Rahme E, Pettitt D & LeLorier J. (2002). Determinants and sequelae associated with utilization of acetaminophen versus traditional nonsteroidal antiinflammatory drugs in an elderly population. *Arthritis & Rheumatism Journal*; 46(11), 3046–3054.

Ramakrishnan K & Salinas RC. (2007). Peptic ulcer disease. *American Family Physician Journal*; 76(7): 1005-12.

Rang PH, Flower JR, Henderson G & Ritter MJ. (2016). *Rang and Dale's Pharmacology*. 8ªed. Rio de Janeiro, Brasil: Elsevier. Capítulo 30, páginas 367-379.

Rasmussen B, Noller HF, Daubresse G, Oliva B, Misulovin Z, Rothstein DM & Chopra I. (1991). Molecular basis of tetracycline action: identification of analogs whose primary target is not the bacterial ribosome. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy Journal*; 35(11), 2306–2311.

Reilev M, Damkier P, Rasmussen L, Olesen M, Thomsen Ernst M, Rishøj RM, Rix Hansen M, Broe A, Dastrup AS, Hellfritzschi M, Arnspang S, Pottegård A & Hallas J. (2017). Use of beta-blockers and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: a population-based case-control study. *Therapeutic advances in gastroenterology*; 10(12), 919–929.

Reckitt Benckiser Healthcare. (2016). Resumo das características do medicamento - Strepsils Mentol e Eucalipto 1,2 mg + 0,6 mg Pastilhas. INFARMED.

Rickard A, Gilbert P, High N, Kolenbrander P & Handley P. (2003). Bacterial coaggregation: an integral process in the development of multi-species biofilms. *Trends in Microbiology*; 11(2): 94–100.

Ritter JM, Lewis LD, Mant GK & Ferro A. (2008). *A textbook of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 5ª edição. London: Hodder Arnold.

Roha Arzneimittel. (2006). Resumo das características do medicamento - BEKUNIS 5 mg + 105 mg comprimidos revestidos. INFARMED.

Rogers C. (2011). Invited Review: Postgastrectomy Nutrition. *Nutrition in Clinical Practice*; 26(2), 126–136.

Rostom A, Dube C, Wells GA, Tugwell P, Welch V & Jolicœur E. (2002). Prevention of NSAID induced gastroduodenal ulcers. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*; (4):CD002296.

Russo A, Autelitano M & Bisanti L. (2008). Spironolactone and gastrointestinal bleeding: a population based study. *Pharmacoepidemiology Drug and Safety Journal*; 17(5): 495-500.

Sachdeva A & Nagpal J. (2009). Meta-analysis: efficacy of bovine lactoferrin in *Helicobacter pylori* eradication. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics Journal*; 29(7):720–30.

Saha L. (2015). Role of peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma in gastric ulcer: An overview of experimental evidences. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and therapeutics*; 6(4), 120–126.

Salih BA, Abasiyanik MF, Bayyurt N & Sander E. (2007). H pylori infection and other risk factors associated with peptic ulcers in Turkish patients: a retrospective study. *World Journal of Gastroenterology*; 13(23), 3245–3248.

Salisbury BH & Terrell JM. (2021). Antacids. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. In: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526049/>. (Acedido em Setembro de 2021).

Sapra A & Bhandari P. (2021). Diabetes Mellitus. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. In: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/>. (Acedido em Agosto de 2021).

Schmees C, Prinz C, Treptau T, Rad R, Hengst L, Voland P & Gerhard M. (2007). Inhibition of T-Cell Proliferation by Helicobacter pylori γ -Glutamyl Transpeptidase. *Gastroenterology Journal*; 132(5), 1820–1833.

Seeley RR, Stephens TD & Tate P. (2011). Anatomia e Fisiologia. 6ª edição. Loures, Lusociência. Capítulo 24; Páginas 873-895.

Seo GH, Kang HY & Choe EK. (2018). Osteoporosis and fracture after gastrectomy for stomach cancer: A nationwide claims study. *Medicine Journal*; 97(17), e0532.

Seward E, Hammond C & Henderson G. (1991). Formula-Opioid-receptor-mediated Inhibition of the N-Type Calcium-Channel Current. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*; 244 (1310), 129–135.

Sgouras D, Maragkoudakis P, Petraki K, Martinez-Gonzalez B, Eriotou E, Michopoulos S, Kalantzopoulos G, Tsakalidou E & Mentis A. (2004). In vitro and in vivo inhibition of Helicobacter pylori by Lactobacillus casei strain Shirota. *Applied and Environmental Microbiology Journal*; 70: 518–526.

Shi S & Klotz U. (2007). Clinical use and pharmacological properties of selective COX-2 inhibitors. *European Journal of Clinical Pharmacology*; 64(3), 233–252.

Shin JM, Inatomi N, Munson K, Strugatsky D, Tokhtaeva E, Vagin O & Sachs G. (2011). 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*; 339(2), 412–420.

Shin JM & Kim N. (2013). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Proton Pump Inhibitors. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*; 19(1), 25–35.

Shin JM & Sachs G. (2008). Pharmacology of proton pump inhibitors. *Current gastroenterology reports*; 10(6), 528–534.

Singh P, Yoon SS & Kuo B. (2016). Nausea: a review of pathophysiology and therapeutics. *Therapeutic advances in gastroenterology*; 9(1), 98–112.

Shinozaki S, Nomoto H, Kondo Y, Sakamoto H, Hayashi Y, Yamamoto H, Lefor AK & Osawa H. (2016). Comparison of vonoprazan and proton pump inhibitors for eradication of *Helicobacter pylori*. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*; 32(5):255-60.

Showande SJ & Adelakun AR. (2019). Management of uncomplicated gastric ulcer in community pharmacy: a pseudo-patient study. *International Journal of Clinical Pharmacy*; 41(6):1462-1470.

Smalley WE, Ray WA, Daugherty JR & Griffin MR. (1998). No Association between Calcium Channel Blocker Use and Confirmed Bleeding Peptic Ulcer Disease. *American Journal of Epidemiology*; 148(4), 350–354.

Smilack JD, Wilson WR & Cockerill FR. (1991). Tetracyclines, Chloramphenicol, Erythromycin, Clindamycin, and Metronidazole. *Mayo Clinic Proceedings*; 66(12), 1270–1280.

Stollman N & Metz DC. (2005). Pathophysiology and prophylaxis of stress ulcer in intensive care unit patients. *Journal of Critical Care*; 20(1): 35-45.

Strand DS, Kim D & Peura DA. (2017). 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut and Liver Journal*; 11:27-37.

Suissa S, Bourgault C, Barkun A, Sheehy O & Ernst P. (1998). Antihypertensive drugs and the risk of gastrointestinal bleeding. *The American Journal of Medicine*; 105(3), 230–235.

Sutton P & Boag J. (2018). Status of vaccine research and development for *Helicobacter pylori*. *Vaccine Journal*; 37(50), 7295-7299.

Suzuki S, Gotoda T, Kusano C, Iwatsuka K & Moriyama M. (2016). The efficacy and tolerability of a triple therapy containing a potassium-competitive acid blocker compared with a 7-day PPI-based low-dose clarithromycin triple therapy. *American Journal of Gastroenterology*; 111: 949–956.

Takeuchi K. (2012). Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility. *World Journal of Gastroenterology*; 18(18), 2147–2160.

Tanaka A, Araki H, Hase S, Komoike Y & Takeuchi K. (2002). Up-regulation of COX-2 by inhibition of COX-1 in the rat: a key to NSAID-induced gastric injury. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*; 16(s2), 90–101.

Tariq M, Khan HA, Elfaki I, Arshaduddin M, Al Moutaery M, Al Rayes H & Al Swailam R. (2007). Gastric antisecretory and antiulcer effects of simvastatin in rats. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*; 22(12), 2316–2323.

Tarnawski AS, Sarfeh IJ, Stachura J, Hajduczek A, Bui HX, Dabros W & Gergely H. (1988). Microvascular abnormalities of the portal hypertensive gastric mucosa. *Hepatology Journal*; 8(6), 1488–1494.

Thomas R, Huntley A. L, Mann M, Huws D, Elwyn G & Paranjothy SI. (2014). Pharmacist-led Interventions to Reduce Unplanned Admissions for Older People: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Oxford Academic*; 43 (2), 174–187.

Thörn SE, Wattwil M, Lindberg G & Säwe J. (1996). Systemic and central effects of morphine on gastrointestinal motility. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*; 40: 177–86.

Thorsen K, Søreide JA, Kvaløy JT, Glomsaker T & Søreide K. (2013). Epidemiology of perforated peptic ulcer: age- and gender-adjusted analysis of incidence and mortality. *World Journal of Gastroenterology*; 19(3), 347–354.

Tomić M, Micov A, Pecikoza U & Stepanović-Petrović R. (2017). Clinical Uses of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Potential Benefits of NSAIDs Modified-Release Preparations. In: *Microsized and Nanosized Carriers for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*; 1–29.

Tovey FI, Godfrey JE & Lewin MR. (1990). A gastrectomy population: 25-30 years on. *Postgraduate Medical Journal*; 66:450-456.

Turnberg LA. (1985). Gastric Mucosal Defence Mechanisms. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*; 20, 37–40.

Van Eikenhorst L, Taxis K, Van Dijk L & de Gier H. (2017). Pharmacist-Led Self-Management Interventions to Improve Diabetes Outcomes. A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*; 8, 891.

Vane JR & Botting RM. (1998). Mechanism of Action of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *The American Journal of Medicine*; 104(3), 2–8.

Varghese D, Ishida C & Haseer KH. (2022). Polypharmacy. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. In: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532953/>. (Acedido em Junho de 2022).

Wallace J & Vong L. (2020). NSAID-Induced Gastrointestinal Damage and the Design of GI-Sparing NSAIDs. *Proceedings for Annual Meeting of The Japanese Pharmacological Society. Volume WCP2018 (The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology), sessão WCP2018_CL-24, Páginas CL-24.*

Wallace J, Cucala M, Mugridge K & Parente L. (1991). Secretagogue - specific effects of interleukin-1 on gastric acid secretion. *American Journal of Physiology*; 261: G559–G564.

Wang YH & Huang Y. (2014). Effect of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium bifidum* supplementation to standard triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication and dynamic changes in intestinal flora. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*; 30(3): 847-53.

Weber D, Tolkoff-Rubin D & Rubin R. (1984). Amoxicillin and Potassium Clavulanate: An Antibiotic Combination Mechanism of Action, Pharmacokinetics, Antimicrobial Spectrum, Clinical Efficacy and Adverse Effects. *American College of Clinical Pharmacy Journal*; 4:122-136.

Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, Schwinghammer TL. (2009). *Pharmacotherapy*. 7ª edição. The McGraw-Hill Companies, Inc. Handbook.

Wickham RJ. (2019). Revisiting the physiology of nausea and vomiting—challenging the paradigm. *Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*; 28(1):13-21.

Wiese M, Eljaszewicz A, Andryszczyk M, Gronek S, Gackowska L, Kubiszewska I, Kaszewski W, Helmin-Basa A, Januszewska M, Motyl I, Wieczynska J & Michalkiewicz J. (2012) Immunomodulatory effects of *Lactobacillus plantarum* and *Helicobacter pylori* CagA+ on the expression of selected superficial molecules on monocyte and lymphocyte and the synthesis of cytokines in whole blood culture. *Journal of Physiology and Pharmacology*; 63(3):217–224.

Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M & Dominiczak A. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*; 39(33): 3021-3104.

Wójcicki J, Wojciechowski G, Wójcicki M, Kostyrka R, Sterna R, Gawronska-Szklarz B, Pawlik A, Drozdik M & Kozłowski K. (2000). How Do Loop Diuretics Act?. Pharmacokinetics of propranolol and atenolol in patients after partial gastric resection: a comparative study. *European Journal of Clinical Pharmacology*; 56(1), 75–79.

Wolfe MM & Sachs G. (2000). Acid suppression: Optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology Journal*; 118(2), S9–S31.

World Health Organization. (1998). The role of the pharmacist in self-care and self-medication. Report of the 4th WHO Consultative Group on the Role of the Pharmacist.

World Health Organization. (2022). Diabetes. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. (Acedido em Dezembro de 2022).

Yang N, Xu W & Duan J. (1997). The decrease of gastric mucosal blood flow in obstructive jaundice under stress. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*; 77: 692–694.

Yang X, Li Y, Sun Y, Zhang M, Guo C, Mirza IA & Li YQ. (2018). Vonoprazan: A Novel and Potent Alternative in the Treatment of Acid-Related Diseases. *Digestive Disease and Science Journal*; 63(2): 302-311.

Yang X, Lewis D, Epstein S & Metz C. (2006). Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *Journal of American Medical Association*; 296(24): 2947–53.

Yisireyili M, Alimujiang A, Aili A, Li Y, Yisireyili S & Abudureyimu K. (2020). Chronic Restraint Stress Induces Gastric Mucosal Inflammation with Enhanced Oxidative Stress in a Murine Model. *Psychology Research and Behavior Management*; 13: 383-393.

Yu LY, Sun LN, Zhang XH, Li YQ, Yu L, Yuan ZQ, Meng L, Zhang HW & Wang YQ. (2017). A Review of the Novel Application and Potential Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors. *Advanced Therapy*; 34(5): 1070-1086.

Yuan Y, Padol IT & Hunt RH. (2006). Peptic ulcer disease today. *Nature Clinical Practice in Gastroenterology and Hepatology*; 3, 80-89.

Zaki M, Coudron PE, McCuen RW, Harrington L, Chu S & Schubert ML. (2013). *H. pylori* acutely inhibits gastric secretion by activating CGRP sensory neurons coupled to stimulation of somatostatin and inhibition of histamine secretion. *American Journal of Physiology. Gastrointestology and Liver Physiology*; 304(8): G715-22.

Zeng M, Mao XH, Li JX, Tong WD, Wang B, Zhang YJ, Guo G, Zhao ZJ, Li L, Wu DL, Lu DS, Tan ZM, Liang HY, Wu C, Li DH, Luo P, Zeng H, Zhang WJ, Zhang JY, Guo BT, Zhu FC & Zou QM. (2015). Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*; 386: 1457–1464.