

Aspectos atuais no tratamento da Doença Ulcerosa Péptica

Current aspects in the treatment of Peptic Ulcer Disease

Luiza Barbosa Brandão*, Aline Pereira Barbalho, Alana Rocha de Oliveira, Márcio Alexandre Terra Passos, Ana Claudia Zon Filippi, Nilson Chaves Junior

Como citar esse artigo. Brandão, L.B.; Barbalho, A.P.; de Oliveira, A.R.; Passos, M.A.T.; Filippi, A.C.Z., Junior, N.C. Aspectos atuais no tratamento da Doença Ulcerosa Péptica. Revista de Saúde. 2019 Jan./Jun.;10 (1) Suplementos: 03-07.

Resumo

A úlcera péptica (UP) é uma lesão do trato digestivo desencadeada por um desequilíbrio entre os fatores agressores e protetores da mucosa, resultando em dano causado pela hipersecreção ácida. Logo, o inibidor de bomba de prótons (IBP) é o medicamento mais indicado para promover uma cicatrização mais rápida da úlcera. Embora haja diferenças farmacocinéticas, todos os representantes dessa classe são efetivos, reduzindo até 95% a produção diária de ácido gástrico. Este trabalho objetivou abordar os aspectos atuais do tratamento da UP, evidenciando a eficácia dos IBPs e de outras novas terapias que foram discutidos ao longo deste artigo. Realizou-se uma revisão sistemática de literatura por meio de consultas ao *Trip Database* com os descritores: “doença ulcerosa péptica”, “inibidor de bomba de prótons” e “tratamento da úlcera péptica” sendo analisados 24 artigos. Foram escolhidos apenas os estudos de maior relevância científica e força de evidência. Apesar das diferenças ou vantagens farmacocinéticas, todos os IBPs inibem fortemente a secreção de ácido gástrico, não demonstrando diferenças terapêuticas significativas entre si. Esta classe farmacológica é superior aos antagonistas H_2 , pois bloqueiam a etapa final da secreção ácida. Surge ainda uma nova opção terapêutica: o Vonoprazan, inibidor do potássio na bomba de prótons. Tal droga é recente e estudos comprovam sua importante eficácia na supressão ácida, que é mais potente e sustentada quando comparada ao IBP. O IBP é a opção de escolha atual para o tratamento da úlcera péptica, contudo, o Vonoprazan mostra-se também eficaz, sendo uma alternativa clinicamente útil às doenças ocasionadas pela hiperacidez gástrica.

Palavras-chave: Úlcera péptica; Bomba de prótons; Tratamento; Inibidor de bomba de prótons.

Abstract

Peptic ulcer (PU) is a lesion of the digestive tract triggered by an imbalance between aggressive and protective mucosal factors, resulting in damage caused by acid hypersecretion. Therefore, the proton pump inhibitor (PPI) is the most indicated drug to promote faster ulcer healing. Although there are pharmacokinetic differences, all representatives of this class are effective, reducing up to 95% the daily production of gastric acid. This work aimed to address the current aspects of PU treatment, evidencing the efficacy of PPIs and other new therapies that were discussed throughout this article. A systematic review of the literature was made through *Trip Database* consultations with the descriptors: “peptic ulcer disease”, “proton pump inhibitor” and “peptic ulcer treatment”, and 24 articles were analyzed. Only those studies of greater scientific relevance and strength of evidence were selected. Despite the pharmacokinetic differences or advantages, all PPIs strongly inhibit gastric acid secretion, showing no significant therapeutic differences between them. This pharmacological class is superior to H_2 antagonists because they block the final stage of acid secretion. There is also a new therapeutic option: Vonoprazan, a potassium inhibitor in the proton pump. Such drug is recent and studies prove its important efficacy in acid suppression, which is more potent and sustained when compared to PPI. PPI is the current choice for treatment of peptic ulcer, however, Vonoprazan is also effective and is a clinically useful alternative to diseases caused by gastric hyperacidity.

Keywords: Peptic ulcer; Proton pump; Treatment; Inhibitor of the Proton Pump.

Introdução

A Doença Ulcerogênica do Ácido Péptico (DUAP) tem sido uma das doenças mais prevalentes no mundo, sabe-se que cerca de 10% da população irá desenvolver uma úlcera péptica ao longo da vida^{1,2}. O termo úlcera péptica refere-se à lesão péptica ácida

do trato digestivo desencadeada por desequilíbrio entre os fatores que danificam a mucosa e aqueles que a protegem, resultando em lesão na mucosa do trato digestivo, localizada principalmente na pequena curvatura do estômago e no duodeno proximal^{1,3,4}.

Muitas evidências epidemiológicas, clínicas e fisiopatológicas se acumularam para indicar que a

Afiliação dos autores: Universidade de Vassouras / Vassouras / Rio de Janeiro / Brasil.

* Email de correspondência: luizab.brandao@yahoo.com.br

Recebido em: 08/02/19. Aceito em: 13/02/19.

úlcera péptica é de etiologia heterogênea, tendo como causa a hipersecreção ácida associado a alguns fatores já conhecidos como fumo, álcool, dieta e estresse^{3,4,5}. Entretanto, a identificação do *Helicobacter pylori* e a associação da úlcera com a utilização crônica de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), contribuíram para melhor compreensão dos eventos associados à ulcerogênese¹.

Os sintomas associados a esse tipo de lesão são muito variados e incluem dor epigástrica, aliviada ou agravada com refeições, dispepsia, vômitos e menos frequentemente pode ocorrer perda de apetite e intolerância a alimentos gordurosos⁴. Sabe-se que tais sintomas são provenientes do desequilíbrio entre defesa e agressão da mucosa, dessa forma, o inibidor de bomba de prótons (IBP) é o medicamento mais indicado para alívio destes sintomas e para promover uma cicatrização mais rápida da úlcera⁶.

Os inibidores da bomba de prótons são medicamentos que inibem a enzima H⁺ K⁺ATPase, realizando assim, a supressão ácida no estômago. Atualmente, são comercializados seis representantes desta classe: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol e dexlansoprazol. Embora haja diferenças farmacocinéticas, todos os representantes dessa classe são similares entre si, reduzindo em até 95% a produção diária de ácido gástrico^{7,8}.

O presente estudo teve como objetivo abordar os aspectos atuais no tratamento da doença ulcerosa péptica, evidenciando a importância dos inibidores de bomba de prótons e de outras medidas terapêuticas que foram discutidas ao longo deste artigo.

Método

Este estudo constitui-se de uma revisão sistemática de literatura realizada por meio de consultas ao *Trip Database* que aborda as seguintes categorias: sinopses baseadas em evidências, revisões sistemáticas, orientações, *eTextbooks*, ensaios clínicos e revistas médicas (*Scielo, PubMed*). O critério de busca foi o “doença ulcerosa péptica” “inibidor de bomba de prótons” e “tratamento da úlcera péptica” sendo escolhidos apenas os artigos de maior relevância científica e força de evidência. Foram analisadas publicações entre os anos de 2009 e 2018, relacionados à abordagem terapêutica da doença ulcerosa péptica, com ênfase na inibição da hiperacidez gástrica. Posteriormente, buscou-se estudar e compreender os principais parâmetros dos possíveis tratamentos, com o intuito de destrinchar sobre aquele que é comprovadamente mais eficaz.

Resultados

Foram analisados 24 artigos a fim de explorar os

objetivos terapêuticos da úlcera péptica, que englobam alívio da dor, promoção de cicatrização da lesão e prevenção de recorrência⁹.

Segundo Alhazzani, Alenezi, Jaeschke, Moayyedi, Cook (2013)¹⁰, que realizaram uma metanálise comparando o uso de inibidor de bomba de prótons e antagonista H₂ (AH₂) para profilaxia de úlcera por estresse, o IBP é mais eficaz que o AH₂ na prevenção do sangramento gastrointestinal, entretanto, quanto a mortalidade e o tempo de internação na UTI não foi evidenciada diferença significativa entre os fármacos.

Para explorar a relação entre a supressão da secreção de ácido gástrico e a cicatrização da úlcera duodenal, Jones, Howden, Burget, Kerr, e Hunt (2015)¹¹ revisaram estudos publicados sobre a farmacologia clínica de drogas antissecretoras encontrando maior desempenho do omeprazol sobre os antagonistas H₂, no que diz respeito a taxa de cicatrização da úlcera em quatro semanas juntamente com dados de supressão ácida de 24 horas, acidez noturna e diurna para dose individual.

Sabe-se que os antagonistas de receptores H₂, reduzem o risco de úlceras duodenais nos usuários de AINEs, mas não de úlceras gástricas. Os inibidores da bomba de prótons são superiores na produção da cicatrização das úlceras ativas e na prevenção da recidiva das úlceras gástricas e duodenais em caso de administração contínua de AINEs e, além disso, são considerados melhores, pois bloqueiam a etapa final da secreção ácida, produzindo uma supressão ácida mais eficaz do que os antagonistas H₂⁶. Foi demonstrado que a cura de doenças relacionadas com o excesso de ácido está diretamente relacionada com o grau e a duração da supressão ácida e os IBPs são capazes de manter o pH intragástrico superior a 4 por até 16 a 18 horas/dia⁷.

A potência comparativa dos inibidores da bomba de prótons (IBPs) é uma questão clínica importante e muito questionada uma vez que existem diferenças em seus perfis farmacológicos^{13, 7}.

Um estudo prospectivo randomizado e unicêntrico de Celebi, Aydin, Kocaman, Konduk, Senturk e Hulagu (2016)¹⁴ comparou os efeitos de Esomeprazol 30mg, Rabeprazol 20 mg, Lansoprazol 30 mg e Pantoprazol 40 mg sob o pH intragástrico e evidenciou que no dia 1, não houve diferença estatisticamente significativa entre os Esomeprazol, Rabeprazol e Lansoprazol em relação ao percentual médio de tempo com um esquema intragástrico pH > 4, mas esses grupos tiveram um efeito supressor ácido superior estatisticamente significativo comparado ao grupo pantoprazol (p < 0,05). No entanto, no dia 5 do tratamento, não houve diferença significativa entre todos os grupos em relação ao porcentagem média de tempo com um pH intragástrico > 4, demonstrando que a diferença desapareceu e permaneceu ausente no 5º dia de tratamento.

Baseado em 6 ensaios clínicos randomizados em 1753 pacientes, o esomeprazol não foi significativamente diferente de outros IBPs para a maioria dos resultados para alívio de azia, alívio de dor epigástrica, cicatrização endoscópica da úlcera, mortalidade, eventos adversos graves, retirada devido a eventos adversos, pacientes com pelo menos um evento adverso ou qualquer evento adverso específico. O Lansoprazol também não foi significativamente diferente de outros IBPs para a maioria dos resultados: erradicação do *H. pilory*, mortalidade de eventos adversos graves, retirada devido a eventos adversos e pacientes com pelo menos um evento adverso. Não há atualmente evidências convincentes nesses ensaios clínicos de que um IBP é preferível a outro para o manejo da doença ulcerosa péptica².

Surge ainda um novo medicamento capaz de inibir a hiperacidez ácida: o Vonoprazan, que pertence a uma nova classe chamada de bloqueadores ácidos competitivos do potássio. Tal droga inibe competitivamente a ligação de íons de potássio a H^+ , K^+ -ATPase (bomba de prótons) na etapa final de secreção ácida em células parietais gástricas e está clinicamente disponível no Japão desde fevereiro de 2015. Tem uma potência de inibição aproximadamente 350 vezes maior que o inibidor da bomba de prótons, o lansoprazol. O Vonoprazan é absorvido rapidamente e atinge a concentração plasmática máxima em 1,5 a 2,0 horas após a administração oral^{15,12}.

Estudo realizado por Sakurai, Mori e Okamoto (2015)¹⁶ comparou Vonoprazol 20 mg, Esomeprazol 20 mg e Rabeprazol 10 mg segundo o pH gástrico ao longo de 24 horas, medido em percentagem do tempo $pH \geq 3$, ≥ 4 e ≥ 5 e pH gástrico médio e os resultados deste estudo indicam que o efeito inibitório de ácido Vonoprazan foi maior que a do Esomeprazol ou Rabeprazol. A inibição ácida foi evidente após a primeira administração de Vonoprazan, foi sustentada 24 horas durante 7 dias de tratamento e atingiu maior pH gástrico, sugerindo que o vonoprazan tem um efeito inibidor de ácido rápido, sustentado e mais potente. Tais resultados foram quase iguais sob condições de jejum e alimentação, indicando que a biodisponibilidade não foi afetada pela ingestão de alimentos, o que permite que seja tomado a qualquer hora do dia^{17,12}.

Murakami (2016)¹⁸ testou a eficácia do bloqueador de potássio no tratamento do *H. pilory*. A taxa de erradicação de primeira linha foi de 92,6% com vonoprazan versus 75,9% com lansoprazol, mostrando uma diferença de 16,7% em favor do Vonoprazan.

Apesar disso, H. Miwa et al. (2016)¹⁷ ao comparar Vonoprazol 20mg e Lansoprazol 30mg para o tratamento de úlceras gástricas (UG) e úlceras duodenais (UD), a taxa de cura foi de 93,5% com uso de Vonoprazol e 93,8% com o uso de Lansoprazol nas UG e 95,5% com 98,3% para UD, demonstrando similaridade dos

fármacos na cicatrização das úlceras.

Discussão

Muitos fármacos diferentes, como os antagonistas dos receptores H_2 , também inibem a secreção ácida, mas os inibidores da bomba de prótons têm sido apontados como mais eficazes, pois bloqueiam a etapa final da secreção. Assim sendo, os IBPs são considerados a droga de escolha no manejo da maioria das doenças relacionadas à desordem ácida^{7,19}.

Em metanálise envolvendo vários estudos clínicos, observou-se que, para doses equivalentes, os IBPs apresentam eficácia e segurança equivalentes. Entretanto, apesar de apresentarem estruturas químicas e mecanismo de ação semelhante, existem diferenças farmacológicas significativas entre eles. A mais marcante diz respeito ao tempo de ativação da droga no estômago, em pH 1,2, todos os IBPs são ativados rapidamente (1 a 2 minutos), já em pH 5.1, este tempo é de 1,5 horas para o Omeprazol e Lansoprazol, e apenas 7 minutos para o Rabeprazol, isto se deve ao valor de pKa do nitrogênio do seu anel piridínico (pKa= 5), enquanto que o dos demais apresentam valor em torno de 4. Outra diferença significativa ocorre em relação ao tempo de início de inibição da H^+ K^+ -ATPase. Cinco minutos após a ingestão de Rabeprazol, observa-se significativa inibição da enzima, enquanto que o Omeprazol e Lansoprazol requerem 30-45 minutos para atingir o mesmo grau de inibição. Ao comparar-se a eficácia de Rabeprazol e Omeprazol para o alívio dos sintomas e cicatrização das lesões na UD, UG e na doença do refluxo gastroesofágico, utilizando-se doses padrão (20 mg), os índices de cicatrização da UD após 2 e 4 semanas foram semelhantes, com ligeira superioridade para o Rabeprazol, no alívio dos sintomas após 4 semanas. Com relação à UG, os índices de cicatrização foram semelhantes tanto após 3 como após 6 semanas^{20,7}.

O Esomeprazol possui uma depuração mais lenta comparado com a forma racêmica e, portanto, o esperado é que se atinja um maior nível sanguíneo e melhor efeito inibitório da bomba de prótons⁷. Já o Tenatoprazol, difere-se dos outros IBPs por possuir um anel imidazopiridínico no lugar do anel benzimidazólico, o que deve se traduzir no melhor controle da acidez, principalmente durante a noite²¹. Porém, ainda se desconhece a relevância clínica dessa vantagem farmacocinética⁹. Apesar de diferenças e/ou vantagens farmacocinéticas, todos os IBPs inibem fortemente a secreção de ácido gástrico, não demonstrando diferenças terapêuticas significativas entre si⁷.

Com relação ao novo medicamento inibidor competitivo do potássio, sua tolerabilidade foi confirmada e foi semelhante à do Lansoprazol e a sua não inferioridade ao Lansoprazol em relação à cicatrização

endoscópica de úlcera gástrica foi verificada. A tolerabilidade de Vonoprazan também foi confirmado para úlcera duodenal. Embora a frequência de eventos adversos tenha sido ligeiramente maior neste grupo em comparação com o grupo Lansoprazol, no geral, o perfil de segurança e tolerabilidade foi semelhante. Estes foram os primeiros ensaios controlados randomizados investigando os efeitos do bloqueador de potássio, em pacientes com úlcera péptica e as altas taxas de cura (acima de 90%) destacam os benefícios potenciais do Vonoprazan em pacientes com tal doença¹⁷.

O Vonoprazan inibe a enzima de um modo reversível e competitivo com o potássio, produzindo efeitos inibidores de ácido mais potentes e sustentados, além de maior aumento no pH gástrico²², ao contrário dos IBPs, que apresentam curta meia vida (entre 1 e 2 horas), o que impede o controle de 24 horas do ácido gástrico que continua sendo secretado por bombas que eventualmente são desinibidas ou regeneradas. Tal fato contribui para permanência dos sintomas, mesmo sob esta terapia. O aumento da dose única diária de IBP na tentativa de um controle ácido mais sustentado, mostrou benefício apenas marginal e não aumenta a duração da supressão ácida²³. Segundo estudos, o Vonoprazan acumula-se em altas concentrações e é lentamente depurado das glândulas gástricas. Além disso, essa nova droga (pKa 9,4) é capaz de acumular-se nas células parietais e não é afetado pelo pH ambiente¹⁸, ou seja, a concentração e a ativação ácida são necessárias para a ação dos IBPs, mas não são para a ação do Vonoprazan²².

Quanto à erradicação do *Helicobacter pylori*, um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da DUAP, sabe-se que os IBPs têm importante sinergismo junto aos antibióticos, o que faz com que seu uso em conjunto com esses fármacos aumente as possibilidades de atingir os objetivos terapêuticos^{4,7,9}. O Vonoprazan também se mostrou eficaz como parte da terapia tripla de primeira e segunda linha em pacientes positivos para *H. pylori* com história de úlcera duodenal¹⁸. Quando analisados em conjunto, estes resultados sugerem que o Vonoprazan tem um efeito inibidor rápido, sustentado e potencialmente mais efetivo em comparação a certos inibidores de bomba de prótons¹⁶. Assim sendo, é um novo fármaco para o tratamento de úlcera péptica e é uma alternativa clinicamente útil aos IBPs¹⁷.

Ademais, a dietoterapia tem desempenhado papel importante na prevenção e tratamento da úlcera péptica, com o intuito de recuperar e proteger o revestimento gastrointestinal, melhorando a digestão e aliviando os sintomas. O objetivo da terapia nutricional na úlcera péptica é evitar a hipersecreção cloridopéptica, a fim de reduzir a úlcera e a dor¹.

Conclusão

O objetivo terapêutico da úlcera péptica é o bloqueio da acidez gástrica, que é feita por meio da inibição da bomba de prótons. Sabe-se que os IBPs são a medicação de escolha atual, não havendo diferenças terapêuticas significativa entre os diversos representantes desta classe. Apesar do bom desempenho dos IBPs, a nova droga Vonoprazan em estudos iniciais mostrou-se também eficaz na inibição da bomba, por meio da competição com o potássio. Tais resultados sugerem que o vonoprazan através do seu perfil farmacodinâmico melhorado pode ser um possível tratamento para doenças relacionadas à hiperacidez gástrica.

Referências

1. Dalcin VOMERO, N. and COLPO, E. (2014). Cuidados nutricionais na úlcera péptica. 27th ed. [ebook] Santa Maria, RS: ABCD, pp.298, 299. Disponível em: <http://www.tripdatabase.com> [Acessado em 2 de Maio de 2018].
2. Peterson, K. (2016). Intravenous Proton Pump Inhibitors for Bleeding Peptic Ulcer: What is the Most Cost-Effective Approach?. [ebook] Florida: The American Journal of GASTROENTEROLOGY, p.1399. Disponível em: <http://www.tripdatabase.com> [Acessado em 2 de Maio de 2018].
3. Lanas, A. and Chan, F. (2017). Peptic ulcer disease. [ebook] Zaragoza: Lancet, pp.613 a 615. Disponível em: <http://www.tripdatabase.com> [Acessado em 20 de Maio de 2018].
4. Marques Cirne Machado Carvalho, M. (2013). Úlcera péptica: Etiopatogenia, diagnóstico, aspectos clínicos e tratamento. [ebook] Porto. Disponível em: <http://tripdatabase.com> [Acessado em 30 de Abril de 2018].
5. SK, L. (n.d.). Pathogenesis and pathophysiology of duodenal ulcer.. [online]. Ncbi.nlm.nih.gov. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6378445> [Acessado em 2 de Maio de 2018].
6. Schroeter, G. (n.d.). Estudo de utilização de anti-ulcerosos na população idosa de Porto Alegre,RS, Brasil. 28th ed. Porto Alegre: HCPA, pp.90-92.
7. Picoli Braga, M., de Bona da Silva, C. and Inês Horn Adams, A. (n.d.). Inibidores da bomba de prótons: Revisão e análise farmacoeconômica. [ebook] Santa Maria, pp.20-24. Disponível em: <http://www.tripdatabase.com> [Acessado em 20 de Maio de 2018].
8. Hoefler, R. and Ferreira Leite, B. (2009). Segurança do uso contínuo de inibidores da bomba de prótons. 2nd ed. [ebook] pp.1 e 2. Disponível em: <http://www.tripdatabase.com> [Acessado em 20 de Maio de 2018].
9. Wannmacher, L. (n.d.). Inibidores da bomba de prótons: Indicações racionais. 2nd ed. Brasília: ISSN, pp.1 a 4.
10. Alhazzani, W., Alenezi F., Jaeschke RZ., Moayyedi P., Cook DJ. (2013). Proton Pump Inhibitors Versus Histamine 2 Receptor Antagonists for Stress Ulcer Prophylaxis in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Hamilton: Copyright, pp.701,703,704.
11. Jones, D., Howden, C., Burget, D., Kerr, G. and Hunt, R. (2017). Acid suppression in duodenal ulcer: a meta-analysis to define optimal dosing with antisecretory drugs. [ebook] Hamilton, pp.1122-1124. Available at: <http://www.tripdatabase.com> [Accessed 2 May 2018].
12. Echizen, H. (2015). The First-in-Class Potassium-Competitive Acid Blocker, Vonoprazan Fumarate: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations. [online] Springer link. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40262-015-0326-7> [Acessado em 20 de Maio de 2018].
13. Kirchheiner, J., Glatt, S., Fuhr, U., Klotz, U., Meineke, I., Seufferlein, T. and Brockmüller, J. (2008). Relative potency of proton-pump inhibitors—

comparison of effects on intragastric pH. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 65(1), pp.19-31.

14. Celebi, A., Aydin, D., Kocaman, O., Konduk, B., Senturk, O. and Hulagu, S. (2016). Comparison of the effects of esomeprazole 40 mg, rabeprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, and pantoprazole 40 mg on intragastric pH in extensive metabolizer patients with gastroesophageal reflux disease. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 27(5), pp.408-414.

15. Kagami, T., Sahara, S., Ichikawa, H. and Uotani, T. (2016). Potent acid inhibition by vonoprazan in comparison with esomeprazole, with reference to CYP2C19 genotype. 43rd ed. Hamamatsu: *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, pp.1048,1049 and 1052-1055.

16. Sakurai, Y., Mori, Y. and Okamoto, H. (2015). Acid-inhibitory effects of vonoprazan 20 mg compared with esomeprazole 20 mg or rabeprazole 10 mg in healthy adult male subjects - a randomised open-label cross-over study. 42nd ed. [ebook] Fukuoka, Japan, pp.720-727. Disponível em: <http://www.tripdatabase.com> [Acessado em 25 de Maio 2018]

17. Miwa, H., Uedo, N., Watari, J., Mori, Y., Sakurai, Y., Takanami, Y., Nishimura, A., Tatsumi, T. and Sakaki, N. (2016). Randomised clinical trial: efficacy and safety of vonoprazan vs. lansoprazole in patients with gastric or duodenal ulcers - results from two phase 3, non-inferiority randomised controlled trials. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 45(2), pp.240-252.

18. Murakami, K. (2016). Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. [ebook] *Gut Online First*, pp.1-5. Disponível em: <http://www.tripdatabase.com> [Acessado em 15 de Maio de 2018].

19. Mette, K. (2016). Stress ulcer prophylaxis with a proton pump inhibitor versus placebo in critically ill patients (SUP-ICU trial): study protocol for a randomised controlled trial. 17th ed. Copenhagen, p.6.

20. Alves de Freitas, J. and Praciano Lima, L. (n.d.). Avaliação da eficácia, segurança e tolerabilidade de rabeprazol no tratamento de doenças ácido-pépticas. 39th ed. [ebook] Catanduva, SP, pp.61-64. Disponível em: <http://www.tripdatabase.com> [Acessado em 20 de Maio de 2018].

21. SACHS, G. (2006). Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. 23rd ed. [ebook] Los Angeles: Blackwell Publishing Ltd, pp.3-7. Disponível em: <http://tripdatabase.com> [Acessado em 25 de Maio de 2018].

22. Inatomi, N., Matsukawa, J., Sakurai, Y. and Otake, K. (2016). Potassium-competitive acid blockers: Advanced therapeutic option for acid-related diseases. *Pharmacology & Therapeutics*, 168, pp.12-22.

23. Mermelstein, J., Chait Mermelstein, A. and M Chait, M. (2016). Proton pump inhibitors for the treatment of patients with erosive esophagitis and gastroesophageal reflux disease: current evidence and safety of dexlansoprazole. 9th ed. [ebook] New York, pp.164-165. Disponível em: <http://www.tripdatabase.com> [Acessado em 20 de Maio de 2018].