

Ferreira, M. R. N.; Nobreza, N. D. ; Sousa, J. A.



PESQUISA

Estudo comparativo dos inibidores da bomba de prótons no tratamento de úlceras gástricas induzidas por etanol em *Mus musculus*

*Comparative study of proton pump inhibitors in the treatment of gastric ulcers induced by ethanol in *Mus musculus**

*Estudio comparativo de los inhibidores de la bomba de protones en el tratamiento de las úlceras gástricas inducidas por etanol en *Mus musculus**

Maria Rariane Nogueira Ferreira¹, Nágila Dias de Nobreza², Joubert Aires de Sousa³

RESUMO

Objetivou-se analisar a ação de três inibidores da bomba de prótons no estômago de camundongos da espécie *Mus musculus*. Foram utilizados 32 camundongos, divididos em quatro grupos (grupo controle; grupo lansoprazol; grupo omeprazol; grupo pantoprazol) sendo cada grupo constituído por oito animais, estes foram tratados com água destilada (grupo controle) e IBPs (grupos teste) logo após foram induzidas úlceras gástricas por via oral com etanol absoluto, os animais foram anestesiados e eutanasiados por deslocamento cervical. Seus estômagos retirados e abertos pelas suas curvaturas maiores, lavados e fixados com alfinetes em pequenas plataformas de isopor, para observação com lupa entomológica. Para análise de resultados foram realizados teste ANOVA (one-way) seguido do teste Tukey Os valores experimentais do pantoprazol apresentou média de lesões inferior se comparado ao lansoprazol, omeprazol e grupo controle (água destilada). No teste de úlceras induzidas por etanol em *Mus musculus* o pantoprazol se mostrou mais eficaz que os demais IBPs estudados. **Descritores:** Úlcera gástrica. Inibidores da bomba de prótons. Etanol.

ABSTRACT

The aim was analyze the action of three proton pump inhibitors in the stomach of *Mus musculus* mice species. 32 mice were divided into four groups (control group; lansoprazole group; omeprazole group; pantoprazole group) with each group consisting of eight animals, they were treated with distilled water (control group) and PPI (test groups) soon after were induced gastric ulcers orally with absolute ethanol, the animals were anesthetized and euthanized by cervical dislocation. Their stomachs were removed and opened by its biggest bends, washed and fixed with pins in small Styrofoam® platforms for observation with entomological magnifying glass. To analyze the results we used ANOVA (one-way) followed by the Tukey test. The experimental values of pantoprazole had a mean less injuries compared to lansoprazole, omeprazole and control group (distilled water). In the test of ethanol-induced ulcers in *Mus musculus*, pantoprazole was more effective than the others studied PPIs. **Descriptors:** Gastric ulcer. Proton pump inhibitors. Ethanol.

RESUMEN

El objetivo fue analizar la acción de tres inhibidores de la bomba de protones en el estómago de ratones *Mus musculus*. Metodología. 32 ratones se dividieron en cuatro grupos (grupo de control; grupo lansoprazol; grupo de omeprazol; grupo pantoprazol) con cada grupo que consiste de ocho animales, que fueron tratados con agua destilada (grupo de control) y PPI (grupos de ensayo) poco después fueron inducidos úlceras gástricas por vía oral con etanol absoluto, los animales fueron anestesiados y sacrificados por dislocación cervical. Sus estômagos removidos y abiertos por sus grandes curvas, lavadas y fijadas con pernos en pequeñas plataformas de espuma de poliestireno para la observación con lupa entomológica. Para resultados de los análisis se llevaron a cabo ANOVA (de un solo sentido), seguido por la prueba de Tukey. Los valores experimentales de pantoprazol promediaron menos lesiones en comparación con lansoprazol, omeprazol y el grupo de control (agua destilada). Las úlceras en la prueba inducida por etanol en *Mus musculus* pantoprazol fue más eficaz que los otros IBP estudiados. **Descriptor:** Úlcera gástrica. Inhibidores de la bomba de protones. Etanol.

¹ Acadêmica de Farmácia. Faculdade Santo Agostinho. farm11@hotmail.com. Teresina-PI, 2015. ² Acadêmica de Farmácia. Faculdade Santo Agostinho. nagiladias@hotmail.com. Teresina-PI, 2015. ³ Doutorando em Biologia Molecular e Celular (ULBRA)/Farmacêutico Bioquímico | Mestre em Farmacologia (UFPI) | Especialista em Farmacologia (UFLA-MG). Professor. Faculdade Santo Agostinho. airesjoubert@yahoo.com.br.

Ferreira, M. R. N.; Nobreza, N. D. ; Sousa, J. A.

INTRODUÇÃO

A úlcera gástrica é uma doença crônica comum, definida como um distúrbio na integridade da mucosa gástrica que causa um dano superficial e que se estende da camada muscular da mucosa a submucosa, ou mais profundamente, devido a um processo inflamatório (D'ACAMPORA et al., 2008).

Segundo Schubert (2004), uma das mais importantes funções do estômago é a produção de ácido. O ácido gástrico facilita a digestão de proteínas e a absorção de ferro, cálcio e vitamina B12. Ele também impede a entrada de bactérias no organismo. Quando os mecanismos homeostáticos estão prejudicados o volume e a acidez gástrica podem aumentar desproporcionalmente, superando assim as defesas da mucosa gástrica, levando a formação de úlcera duodenal, úlcera gástrica e doença do refluxo gastro-esofágico.

De acordo com Twardowschy (2007), a úlcera é causada por um desequilíbrio entre os mecanismos protetores e agressores da mucosa, e é resultado da associação de diversos fatores agressores endógenos (ácido, pepsina e bile) e fatores exógenos relacionados às condições de vida (estresse, fumo, álcool, uso contínuo de drogas anti-inflamatórias não esteroidais e a infecção pelo *Helicobacter pylori*).

Os AINES estão entre os medicamentos mais prescritos no mundo, sendo que, na Europa, estima-se que este medicamento represente mais de 7,7% de todas as prescrições. O grande problema relacionado com essas drogas se deve aos efeitos adversos que são comuns, especialmente afetando o TGI, tais como a formação de úlceras, hemorragia e obstrução do TGI. Estes efeitos adversos ocorrem em cerca de 4 a 5% dos pacientes no primeiro ano de tratamento, e o risco de desenvolver serias complicações é 4 a

R. Interd. v. 9, n. 4, p. 12-19, out. nov. dez. 2016

5 vezes maior entre os usuários de AINES do que entre os não usuários. Os principais fatores de risco associados ao uso dos AINES são um histórico prévio de distúrbios gástricos e a idade avançada (SOSTRES, 2010).

A terapia da úlcera péptica alia a redução da secreção de ácido gástrico usando antagonistas dos receptores H₂ (cimetidina, ranitidina, nizatidina e famotidina) ou IBPs, bem como a neutralização do ácido secretado com antiácidos (hidróxido de magnésio, hidróxido de alumínio e bicarbonato de sódio) e protetores da mucosa, como o sucralfato. Embora os antiácidos tenham sido utilizados ao longo do tempo e tenham provado serem relativamente eficazes, o uso dos mesmos é inconveniente devido à necessidade de várias doses diárias e também pela associação a efeitos colaterais indesejados (BRAGA, 2011).

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

Os IBPs produzem uma supressão ácida significativamente mais eficaz e prolongada do que os antagonistas dos receptores H₂ e são capazes de manter o pH intragástrico superior a 4 por até 16 a 18h/dia (BRAGA, 2011).

Tendo em vista que a úlcera péptica é uma doença que afeta milhões de pessoas no mundo, e que o seu tratamento é preferencialmente medicamentoso, este trabalho busca nortear a escolha dos médicos por um ou outro medicamento tendo em vista o custo benefício e o que se adequa mais a determinado grupo de paciente para que se possa minimizar as

Ferreira, M. R. N.; Nobreza, N. D. ; Sousa, J. A. interações medicamentosas, otimizar a eficácia assim como diminuir os custos financeiros com tais fármacos, na busca incessante de atender melhor e mais satisfatoriamente os anseios dos pacientes portadores desta patologia.

Abordaremos neste estudo os IBPs, por serem comumente usados para tratamento de úlcera, é necessário saber o motivo pelo qual escolher um ou outro medicamento do referido grupo.

METODOLOGIA

Do ponto de vista da abordagem do problema, trata-se de uma pesquisa qualitativa e quantitativa, de caráter exploratório e experimental, no tocante ao objetivo e procedimento de coleta de dados, respectivamente. A pesquisa exploratória tem por objetivo familiarizar-se com o fenômeno ou obter nova percepção do mesmo e descobrir novas idéias em relação ao objeto de estudo (SEVERINO, 2000).

O método de pesquisa experimental consiste em investigações de pesquisa empírica cujos objetivos principais são manipular diretamente as variáveis relacionadas com o objeto de estudo e testar hipóteses que dizem respeito a relações de tipo causa-efeito, mostrando de que modo o fenômeno é produzido. Todos os estudos experimentais utilizam os seguintes fatores: grupos de controle (além do experimental), seleção da amostra por técnica probabilística e manipulação das variáveis independentes com a finalidade de controlar ao máximo os fatores pertinentes, possibilitando a generalização das descobertas a que se chega pela experiência. Este tipo de estudo pode ser desenvolvido tanto “em campo”, ou seja, em ambiente natural, quanto em laboratório, onde o ambiente é rigorosamente controlado (LAKATOS; MARCONI, 2001).

Estudo comparativo dos inibidores da ...

A pesquisa fundamenta-se na realização de experimentos em laboratório para obtenção de dados, com o intuito de corroborar ou refutar hipóteses, de modo a elucidar o possível efeito superior de um ou outro medicamento, para posteriores e maiores análises.

Procedimentos Metodológicos

Os dados foram obtidos através da observação dos efeitos do lansoprazol, omeprazol e pantoprazol sobre o trato gastrointestinal de *Mus musculus* através dos seguintes testes:

I. Úlcera gástrica induzida por etanol

Após jejum de sólidos de 8 horas, os animais foram divididos em grupos e tratados por via oral com água destilada (0,1mL/10g) e com os IBP's na dose de (40mg/Kg). Após 1 h do tratamento, as lesões gástricas foram induzidas pela administração oral de etanol absoluto (0,2 ml/animal). Decorridos trinta minutos os animais foram anestesiados e eutanasiados por deslocamento cervical. Seus estômagos foram retirados e abertos pelas suas curvaturas maiores, lavados e fixados com alfinetes em pequenas plataformas de isopor, para observação com lupa entomológica (ROBERT et al., 1979).

II. Protocolo de Eutanásia

Os animais foram anestesiados com uma dose de (50mg/kg) de Tiopental por via intraperitoneal e eutanasiados por deslocamento cervical em acordo aos padrões estabelecidos pelo CONCEA, sob supervisão do Prof. Msc. Joubert Aires de Sousa.

A amostra foi constituída, no total, por 32 camundongos da linhagem swiss, espécie *Mus musculus*, do sexo masculino, sendo que todos os indivíduos desta população foram utilizados na

Ferreira, M. R. N.; Nobreza, N. D. ; Sousa, J. A. pesquisa. Os camundongos selecionados foram divididos em quatro grupos de 8 (oito) animais cada. Os critérios de inclusão aplicados aos animais que participaram deste estudo foram: o peso dos animais, preferencialmente entre 20 a 30 gramas; pertencer o animal ao sexo masculino e, estarem os mesmos em jejum de sólidos por 8 (oito) horas, contadas a partir do horário da última alimentação. Já os critérios de exclusão englobam peso inferior a 20 gramas; animais do sexo feminino; presença de lesões visíveis e, ter o animal sido utilizado anteriormente em outros experimentos.

Esse estudo experimental possibilitou um maior conhecimento sobre os IBPs (Lansoprazol, Omeprazol e Pantoprazol), assim como a comprovação, baseada em pesquisas laboratoriais realizadas, de qual dentre esses medicamentos escolhidos seria o mais eficaz para a úlcera gástrica.

Por se tratar de um procedimento *in vivo*, houve riscos inerentes aos animais onde todos ao final do procedimento foram a óbito. Por esse procedimento ser realizado em animais de laboratório, os efeitos no homem podem não ser os mesmos, tendo em vista que a fisiologia das cobaias difere do homem.

A pesquisa foi realizada em laboratório, utilizando-se animais e instrumentos específicos, delimitando-se os grupos controle e experimental, no qual foram administrados os objetos de estudo (lansoprazol, omeprazol e pantoprazol) e seu efeito neste grupo (experimental) foi observado, avaliado (comparado com o grupo controle e entre eles), registrado e quantificado, confirmando-se ou negando-se a hipótese secundária previamente elaborada e considerando-se evitar ao máximo todos os possíveis interferentes no método, através de rigoroso controle de todo o procedimento experimental. Para tal, também fez-se necessário o prévio estudo acerca do tema em questão, através da realização de uma revisão

(levantamento) bibliográfica (o), passo imprescindível para a elaboração de qualquer projeto de pesquisa e a qual constitui-se, principalmente, de artigos, periódicos e dissertações na área específica do conhecimento.

Os valores experimentais obtidos foram expressos como média \pm erro padrão da média (E.P.M.). As análises estatísticas foram realizadas através da aplicação do teste ANOVA (one-way) seguida do teste Tukey para análise de significância entre as médias, e em relação ao controle. Os valores foram considerados estatisticamente significantes quando o $p < 0,05$. Foi utilizado o programa estatístico GraphPadPrism, versão 5.0 inclusive para construção dos gráficos.

O estudo passou por um processo prévio de avaliação pelo Comitê de Conduta Ética para o Uso de Animais Experimentais da Faculdade Santo Agostinho, recebendo assim, a autorização (protocolo nº 8116/15) para a realização dos experimentos por estar de acordo com a Lei 11.794, de oito de outubro de 2008, que estabelece os procedimentos para o uso científico de animais em instituições de ensino superior cujos procedimentos experimentais efetuados em animais vivos, visam à elucidação de fenômenos, oferecendo possibilidade de gerar conhecimento na área.

Ferreira, M. R. N.; Nobreza, N. D. ; Sousa, J. A.

RESULTADOS

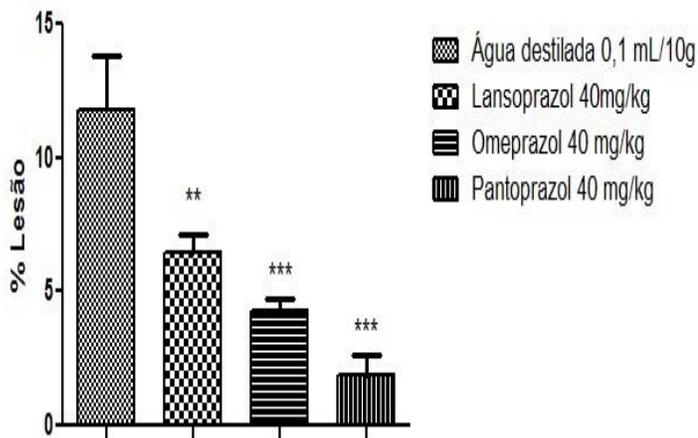


Gráfico 1: Registro dos efeitos do Lansoprazol, Omeprazol e Pantoprazol 40 mg/kg no modelo de úlcera gástrica induzida por etanol absoluto em *Mus musculus*. Fonte: Laboratório de Farmacologia da Faculdade Santo Agostinho - FSA

DISCUSSÃO DOS DADOS

Todos os inibidores da bomba de prótons são “prófármacos” que necessitam ativação em ambiente ácido. Os fármacos dessa classe entram na célula parietal a partir do sangue e acumulam-se nos canalículos secretores ácidos da célula parietal, onde são ativados por um processo catalisado por prótons, que resulta na formação de uma sulfenamida tiofílica ou ácido sulfênico. Essa forma ativada reage por meio de ligação covalente com o grupo sulfidril de cisteínas do domínio extracelular da H⁺,K⁺ATPase, as quais são essenciais para a inibição da produção ácida (BRAGA, 2011).

Para avaliar a eficácia dos três IBP`s, utilizou-se o modelo de úlceras gástricas induzidas por etanol absoluto em camundongos da espécie *Mus musculus*.

O etanol afeta a barreira de muco encontrada na parede gástrica, com isso, tornando o epitélio gástrico mais sensível ao ataque do ácido produzido pelo estômago. Quando esse agente lesivo alcança o epitélio da mucosa,

através do rompimento da barreira mucobicarbonato, provoca a ruptura da parede dos vasos sanguíneos, gerando as hemorragias e os focos hiperêmicos comumente observados nos modelos experimentais. O etanol também induz estresse oxidativo, danos ao DNA e redução dos grupamentos sulfidrílicos não-protéicos das células que são fatores importantes na proteção da mucosa gástrica. Devido ao fato do modelo de úlcera gástrica induzida por etanol absoluto causar lesões severas, quando administrado agudamente, em geral este modelo experimental, é utilizado para a caracterização inicial de substâncias com propriedades farmacológicas gastroprotetora (SILVA, 2012).

Neste trabalho, as três medicações foram analisadas na dose de 40mg/Kg a fim de estabelecer a possível eficácia superior gastroprotetora de um ou outro fármaco em úlceras induzidas por etanol.

Segundo os resultados obtidos, houve uma vantagem terapêutica se comparado o pantoprazol aos demais. Os valores experimentais do lansoprazol apresentaram índice lesional de 6.452 ± 0.6980 , o omeprazol de 4.303 ± 0.4555 e o pantoprazol de 1.878 ± 0.7970 . A administração dos IBPs na dose de 40 mg/kg via oral garantiu proteção que variou de 3% a 13% reduzindo significativamente o índice de úlcera ($p < 0,05$).

Freitas et al. (2002) em contrapartida, ao estudar a eficácia dos inibidores da bomba de prótons em uma meta análise envolvendo vários estudos clínicos afirma que, para doses equivalentes, os IBP`s apresentam eficácia equivalente. Entretanto, apesar de apresentarem estruturas químicas e mecanismo de ação semelhantes, existem diferenças farmacológicas significativas entre os IBP`s. 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

Ferreira, M. R. N.; Nobreza, N. D. ; Sousa, J. A. lansoprazol. Haraguchi (2000) relata que o pantoprazol tem baixo poder de interação com o citocromo P450, em relação a omeprazol e lansoprazol. É fármaco de escolha por ser mais estável em meio ácido do que omeprazol e lansoprazol, por apresentar mais baixa interação com outros fármacos e com alimentos.

O pantoprazol é um derivado benzimidazol substituído que possui atividade antiúlcera. Quimicamente denominado 5-(difluor-metoxi)-2-[[[3,4-dimetoxi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol, apresenta o grupo difluormetoxi ligado ao benzeno do biciclo, fórmula molecular C₁₆H₁₅F₂N₄O₄S (MARQUES,2008).

Uma diferença marcante do pantoprazol aos demais é a sua estrutura química, o pantoprazol apresenta um grupo difluor e um grupo metóxi. Alves e Lopes (2008) afirmam que a presença de flúor em determinadas posições da molécula pode aumentar sua meia vida no organismo, ou modular suas propriedades físico-químicas, como acidez, basicidade e lipofilicidade, além de poder gerar mudanças conformacionais e aumentar a afinidade do fármaco por uma proteína-alvo e, por uma combinação de fatores, interferir em ações enzimáticas específicas. Assim, como exemplo, Santana (2014) afirma que o grupo metóxi inserido na codeína aumenta a biodisponibilidade e diminui a sua toxicidade, prolongando a ação e aumentando a seletividade e geralmente apresenta caráter lipofílico. Sendo assim, a presença desses grupos aumenta a lipossolubilidade do pantoprazol, pois o fármaco se ioniza menos tendo uma potência no seu efeito.

Além disso, dentre os inibidores da bomba de prótons, o pantoprazol é o único que se liga à cisteína 822, a qual está inacessível a substâncias como glutatona e ditioneitol provenientes da própria célula parietal. Estas substâncias são capazes de reduzir a ligação dissulfeto, revertendo desse modo a inibição. Assim, a mais

longa duração de ação observada com o uso deste fármaco deve-se principalmente ao fato de que uma nova síntese da bomba é requerida para realizar o transporte ácido. Ao contrário, o omeprazol e outros do grupo ligam-se à cisteína 813 e o lansoprazol, além desta, liga-se à cisteína 321, ambas localizadas em domínios expostos às substâncias redutoras anteriormente mencionadas, o que explica os menores tempos de ação observados quando comparados ao pantoprazol (SACHS et al., 2003; KATZ, 2000).

Estudos com formas polimórficas e pseudopolimórficas do pantoprazol sódico tem demonstrado que a forma sesquiidratada é fisicamente mais estável em comparação a outros hidratos, sendo desse modo, a forma mais apropriada para a produção farmacêutica. A forma anidra do pantoprazol sódico é instável, convertendo-se em hidratos sob determinadas condições de umidade ou presença de pequenas quantidades de água nos solventes, uma vez que moléculas de água são fundamentais para a estabilização das camadas cristalinas dessa substância (ZUPANCIC et al., 2005). Assim, o pantoprazol sob a forma sódica sesquiidratada, vem sendo comercializado como comprimidos de revestimento entérico, para evitar sua degradação durante a passagem pelo estômago (AVNER, 2000).

Takeuchi et al. (1999) induziram ulcerações gástricas e duodenais em ratos por dois métodos diferentes. O primeiro método consistia na administração subcutânea de mepirizol (200 mg/kg), o qual provocou aumento da secreção ácida estomacal, causando lesões hemorrágicas na porção proximal do duodeno. O segundo consistiu na indução de úlcera duodenal crônica utilizando ácido acético administrado na camada serosa do duodeno, acessada por meio de processo cirúrgico, o que induziu úlceras perfuradas de 6 mm de diâmetro. A indução de ulceração objetivou a avaliação da atividade anti-secretória e anti-ulcerativa de pantoprazol, comparativamente a

Ferreira, M. R. N.; Nobreza, N. D. ; Sousa, J. A. atividade demonstrada por lansoprazol e pantoprazol.

No mesmo estudo, o pantoprazol demonstrou uma redução efetiva da secreção ácida basal, sendo que esta redução foi dose-dependente (35% para dose de 3 mg/kg). Pantoprazol também foi eficaz na redução da secreção gástrica induzida por mepirizol, demonstrando uma diminuição de 99,2% para a mesma dose anteriormente mencionada, sendo 1,5 vezes mais potente que os outros inibidores testados. Quanto à proteção contra ulcerações induzidas por ácido acético, os três fármacos estudados diminuíram o índice lesional, sendo que pantoprazol mostrou-se o mais efetivo, apresentando uma diminuição de 87% contra 54% para omeprazol e 80% para lansoprazol.

Desse modo as ações protetoras gástricas superiores produzidas pelo pantoprazol em úlceras induzidas por etanol envolvendo justificativas baseadas em outros estudos, tornam o pantoprazol um fármaco de melhor escolha no tratamento desse tipo de úlcera, como também uma fonte de novos estudos.

CONCLUSÃO

Entende-se a partir das análises realizadas que as úlceras gástricas induzidas por etanol apontaram uma eficácia semelhante dos três fármacos. Entretanto, o pantoprazol demonstrou-se mais eficaz para atividade gastroprotetora no modelo de úlceras induzidas por etanol. Contudo, nota-se a necessidade de novos estudos, como por exemplo, em modelos de indução de úlceras por AINES, úlceras induzidas por estresse e modelos de úlceras induzidas por isquemia e perfusão, para que possa corroborar com esses resultados podendo fundamentar a superioridade do pantoprazol.

REFERÊNCIA

ALVES, F. R. S.; LOPES, A. B. O flúor na química medicinal. Portal dos fármacos, 2008. Disponível em: http://www.portaldosfarmacos.ccs.ufrj.br/resenh as_fluorqm.html. Acesso em 25 nov 2015.

ARAI, A. E; GALLERANI, S. M. C. **Uso crônico de fármacos inibidores da bomba de prótons: Eficácia clínica e efeitos adversos.** 2011. 61f. Monografia (Especialização em Farmacologia). Centro Universitário Filadélfia - Unifil, Londrina, 2011.

AVNER, D. Clinical Experience with pantoprazole in gastroesophagel reflux disease. **Clinical Therapeutics**, v. 22, n.10, p. 1170-1185, 2000.

BESERRA, A.M.S.S. et al. Gastroprotective and Ulcer-Healing Mechanisms of Ellagic Acid in Experimental Rat. **J. Agri. Food Chem.**, v. 59, n. 13, p. 6957-6965, 2011.

BIGUETTI, A. E.; ANTÔNIO, M. A.; CARVALHO, J. E. Regulação e modulação da secreção gástrica. **Rev. Ciênc. Méd.**, Campinas, v. 11, n. 1, p. 55-60, jan./abr., 2002.

BRAGA, M. C.; SILVA, C. B., ADAMS, A. I. H. Inibidores da Bomba de Prótons: Revisão e análise farmacoeconômica. **Revista Saúde**, Santa Maria, v. 37. n. 2, jul./ dez. 2011.

COLOMÉ, L. M. **Micropartículas contendo pantoprazol sódico: Preparação, Caracterização Físico-Química e Avaliação Anti-Ulcerativa in vivo e da Absorção Intestinal ex vivo.** 2006. 137f. Dissertação [Mestrado em Ciências Farmacêuticas] - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.

D'ACAMPORA, A. J. et al. Perfil Epidemiológico dos Pacientes Portadores de Úlcera Péptica Perfurada Atendidos No Centro Cirúrgico Do Hospital Florianópolis. **Rev. Med. Res.**, v. 10, n. 4, p. 138-143, 2008.

FREITAS, J. A. et al. Avaliação da eficácia, segurança e tolerabilidade de Rabeprazol no tratamento de doenças ácido-pépticas. **Arq. Gastroenterol.** São Paulo, v. 39. n. 1, jan/mar, 2002.

HARAGUCHI, T.; CARVALHO, P. B. Pantoprazol, o terceiro agente inibidor ATPase K⁺/H⁺. **RBM rev. bras. Med**, v. 57, n. ½, p. 33-42, jan./fev. 2000.

Ferreira, M. R. N.; Nobreza, N. D. ; Sousa, J. A. KONTUREK, S. J. et al. Duodenal mucosal protection by bicarbonate secretion and its mechanisms. *Journal of physiology and pharmacology.*, v. 55, n. suppl 2, p. 5-17., 2004.

KATZ, P. Pharmacological basis of pantoprazole dosing. *Current Therapeutics Research*, v. 61, n.8, p. 507-522, 2000.

LAKATOS, E. M.; MARCONI, M. A. **Fundamentos de metodologia científica**. 4. ed. São Paulo: Atlas, 2001.

LIMA, A. P. V.; FILHO, M. A. N. Efeitos em longo prazo de inibidores da bomba de prótons. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research - BJSCR*, v. 5, n.3, p.45-49, 2014.

MARQUES, F. D. et al. Método por titulação ácido-base para o controle analítico da matéria-prima pantoprazol sódico sesquidratado. *Rev. Bras. Farm. Minas Gerais*, v. 89, n. 1, p. 35-38, 2008.

NORTON, R. C.; PENNA, F. J.; Refluxo gastroesofágico. *Jornal de Pediatria*, v. 76, n. supl.2, p. 219-224, 2000.

POTRICH, F. B. **Atividade Gastoprotetora do Extrato Bruto Hidroalcoólico da Achillea millefolium L.:** Envolvimento do Sistema Antioxidante. 2009. 77f. Dissertação [Mestrado em Farmacologia] - Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2009.

RAMOS, M. M. S. F. **Complexo omeprazol-ciclodextrina:** estudos de estabilidade e de atividade bioquímica. 2009. 101f. Dissertação [Mestrado em bioquímica] - Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, Lisboa, 2009.

ROBERT, A. et al. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl and thermal injury. *Gastroenterology*, v. 77, n. 3, p. 433-443, 1979.

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

SACHS, G. et al. Synthesis or rupture: duration of acid inhibition by proton pump inhibitors. *Drugs of Today*, v. 39, n. suplemento A, p. 11-14, 2003.

SANTANA, L. O. et al. Aspectos Químicos e Farmacológicos da Codeína. *Anais do III Simpósio de Ciências Farmacêuticas*. Centro Universitário São Camilo. São Paulo, 2014

SCHUBERT, M. L. Gastric secretion. *Current Opinion in Gastroenterology*, v. 20, n. 6, p.519-525, 2004.

R. Interd. v. 9, n. 4, p. 12-19, out. nov. dez. 2016

SEVERINO, A. J. **Metodologia do trabalho científico**. São Paulo: Cortez, 2000.

SILVA, L. P. **Avaliação dos mecanismos de ação envolvidos nas atividades antiulcerogênica e cicatrizante do extrato etanólico obtido a partir das folhas de terminaliacatappal (combretaceae)**. 2012. 87f. Dissertação (Mestrado em farmacologia) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Instituto de Biociências de Botucatu, 2012.

SOSTRES, C. et al. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.*, v. 24, n. 2, p. 121-32, abr., 2010.

TAKEUCHI, K. et al. Proton Pump Inhibitor: Effects of pantoprazole, a novel H⁺/K⁺-ATPase inhibitor, on duodenal ulcerogenic and healing responses in rats: a comparative study with omeprazole and lansoprazole. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 14, n. 3, p. 251-257, 1999.

TWARDOWSCHY, A. **Vias envolvidas no mecanismo de ação do efeito gastroprotetor das cascas de Tabebuia avellanadae Lorentz ex Griseb (Bignoniaceae)**. 2007. 76f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia). Universidade Federal do Paraná, Curitiba: 2007.

YUAN, Y.; PADOL, I.T.; HUNT, R.H. Peptic ulcer disease today. *Nat. Prac. Gastr. Hep.*, v. 3, n. 2, p. 80-9, 2006.

ZUPANCIC, V. et al. Physical Characterization of Pantoprazole Sodium Hydrates. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 291, n. 1-2, p. 59 - 68, 2005.

Submissão: 23/11/2015

Aprovação: 26/08/2016