

Ana Rita Almeida Rocha

**Novos Inibidores da Bomba de Protões antagonistas  
competitivos com o potássio- Vonoprazan**



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2017



Ana Rita Almeida Rocha

**Novos Inibidores da Bomba de Protões antagonistas  
competitivos com o potássio- Vonoprazan**



Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Porto, 2017

Ana Rita Almeida Rocha

**Novos Inibidores da Bomba de Protões antagonistas com o potássio-  
Vonoprazan**

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos  
para obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas, sob a orientação da  
Professora Doutora Carla Matos

---

(Ana Rita Rocha)

## Resumo

Os inibidores da bomba de prótons (IBP's) são amplamente prescritos como terapêutica de primeira e segunda linha para o tratamento de doenças relacionadas com o excesso de ácido estomacal, tais como: úlceras pépticas, refluxo gastroesofágico, erradicação da bactéria *Helicobacter pylori*, entre outras. No entanto, a sua eficácia terapêutica tem sido considerada limitada, uma vez que são instáveis em condições ácidas e requerem uma formulação de revestimento entérico; apresentam uma alta variabilidade inter-individual na farmacocinética devido a polimorfismos genéticos no metabolismo do CYP2C19; têm um início lento de ação farmacológica, podendo exigir várias doses para obter uma supressão ótima de ácido e alívio dos sintomas; e, muitas vezes, não proporcionam uma supressão estável da secreção de ácido gástrico ao longo de 24 horas.

Neste sentido, surgiram os bloqueadores de ácido competitivos com o potássio (P-CABs) que inibem a bomba de prótons  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase de forma reversível, competindo com os íons potássio e exibindo, desta forma, uma inibição quase completa da secreção de ácido gástrico a partir da primeira dose. Muitas Companhias Farmacêuticas tentaram desenvolver os P-CABs, mas a maioria do seu desenvolvimento clínico foi descontinuado devido a preocupações de segurança e por possuir uma eficácia similar aos IBP's.

O P-CAB Vonoprazan, aprovado em 2014, no Japão, para a prevenção e tratamento de doenças relacionadas com o excesso de ácido no estômago, comporta uma estrutura química completamente diferente e um valor de pKa superior (9,4) comparativamente com outros P-CABs, o que lhe confere um rápido início de ação e favorece a sua alta concentração nos canalículos secretores das células parietais gástricas, conseguindo um efeito de supressão de ácido por mais de 24 horas após a administração de 20 mg. Vários dados físico-químicos indicaram que este fármaco possui uma alta solubilidade e estabilidade num amplo espectro de pH. Além disso, a eficácia do Vonoprazan mostrou não ser inferior ao IBP Lansoprazol em vários estudos.

**Palavras-chave:** “Vonoprazan”, “Doenças relacionadas com o excesso de ácido estomacal”, “Bloqueadores de ácido competitivos com o Potássio”, “Soraprazan”.

## Abstract

Proton pump inhibitors (PPIs) are widely prescribed as first and second line therapy for the treatment of diseases related to excess stomach acid, such as: peptic ulcers, gastroesophageal reflux, *Helicobacter pylori* eradication, among others. However, their therapeutic efficacy has been considered limited since they are unstable under acidic conditions and require an enteric coating formulation; have high inter-individual variability in pharmacokinetics due to genetic polymorphisms in CYP2C19 metabolism; have a slow onset of pharmacological action, requiring several doses to obtain optimal acid suppression and symptom relief; and they don't often provide a stable suppression of gastric acid secretion over 24 hours.

In this sense, potassium-competitive acid blockers (P-CABs) that inhibit the H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase proton pump reversibly compete with the potassium ions, thus exhibiting almost complete inhibition of acid from the first dose. Many Pharmaceutical Companies have attempted to develop P-CABs, but most of their clinical development has been discontinued because of safety concerns or similar efficacy to PPIs.

The Vonoprazan P-CAB, approved in 2014, in Japan, for the prevention and treatment of diseases related to excess stomach acid, has a completely different chemical structure and a higher pKa value (9.4) compared to other P-CABs, which gives it a rapid onset of action and favors its high concentration in the secretory canaliculi of gastric parietal cells, achieving an acid suppression effect for more than 24 hours after administration of 20 mg. Various physicochemical data indicate that this drug has a high solubility and stability in a wide pH spectrum. In addition, the efficacy of Vonoprazan was shown to be not inferior to the PPI Lansoprazole in several studies.

**Keywords:** “Vonoprazan”, “Acid related diseases”, “Potassium competitive acid blockers”, “Soraprazan”.

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à Sr<sup>a</sup> Professora Doutora Carla Matos, pela sua disponibilidade, acompanhamento, orientação e transmissão de conhecimentos ao longo da realização deste trabalho científico.

Agradeço também ao meu pai que, não sendo da área, prontamente se disponibilizou para ler esta dissertação e incentivou-me dizendo que não tinha percebido nada, mas que tinha gostado muito.

Gostaria também de agradecer ao meu irmão André pelo incentivo, pela força e pelas palavras certas, fazendo-me sempre acreditar que eu era capaz.

Por último, mas não menos importante, agradeço à minha mãe, irmão Vasco e amigos que sempre me apoiaram ao longo desta sinuosa caminhada.

## Índice Geral

I. Introdução.....	1
1.1. Objetivos.....	3
1.2. Metodologia.....	3
II-Biologia, Modo de ação, Farmacologia.....	4
2.1. Biologia da secreção ácida.....	4
2.1.1. Histologia do estômago.....	4
2.1.2. Mediadores envolvidos na secreção ácida.....	5
2.1.3. A bomba de prótons gástrica.....	7
2.1.3.1- Funcionamento da bomba de prótons gástrica.....	8
2.2. Principais patologias relacionadas com o excesso de ácido no estômago.....	10
2.2.1. Doença do refluxo gastroesofágico.....	10
2.2.2. Úlcera Péptica.....	12
2.3. Terapêuticas Farmacológicas existentes.....	13
2.3.1. Antiácidos e Citoprotetores.....	13
2.3.2. Antagonistas dos receptores H <sub>2</sub> da Histamina.....	14

2.3.3. Inibidores da Bomba de Prótons.....	15
2.4. Quais as limitações dos inibidores da bomba de prótons?.....	17
III. Novos inibidores da bomba de prótons- Bloqueadores de ácido competitivos com o potássio (P-Cabs).....	19
3.1. Descoberta de uma nova classe de fármacos inibidores da secreção ácida .....	19
3.2. Descoberta do Vonoprazan .....	23
3.2.1. Características Químicas do Vonoprazan .....	25
3.2.2. Farmacodinâmica .....	26
3.2.2.1- Mecanismo de Ação .....	27
3.2.2.2 - Interação Fármaco-Recetor .....	28
3.2.3. Farmacocinética .....	30
3.2.4. Posologia Recomendada .....	32
3.2.5. Reações Adversas/ Segurança.....	32
IV. Ensaios Clínicos .....	33
4.1. Comparação do Vonoprazan com a terapêutica convencional, na erradicação da <i>Helicobacter Pylori</i> .....	33
4.2. Comparação do Vonoprazan com o Lansoprazol, no tratamento de DRGE .....	35

4.3. Comparação do Vonoprazan com o Lansoprazol em pacientes com úlceras gástricas e duodenais .....	36
4.3.1. Comparação em pacientes que fazem tratamento com doses baixas de Aspirina .....	38
4.3.2. Comparação em pacientes que necessitam de AINEs.....	38
V. Conclusão .....	40
VI. Bibliografia.....	42

## Índice de Figuras

Figura 1. Secção da parede do estômago que ilustra a sua histologia, fazendo referência às camadas do estômago e às células que integram as glândulas gástricas (Adaptado de Seeley <i>et al.</i> , 2011). .....	4
Figura 2. Localização da bomba de prótons gástrica nos seus diferentes estados: ativo, no ápice das microvilosidades dos canalículos secretores e, repouso, acoplada às túbulo-vesículas (Adaptado de Otake <i>et al.</i> , 2016). .....	8
Figura 3. Representação esquemática da estimulação da célula parietal e secreção de ácido gástrico (Adaptado de Otake <i>et al.</i> , 2016). .....	10
Figura 4. Comparação do estômago de um indivíduo saudável com o estômago de um indivíduo com DRGE (Adaptado de <i>Pruitt</i> , 2016). .....	11
Figura 5. Resultados de um estudo que definiu o grau e duração da elevação do pH intragástrico para o tratamento da úlcera duodenal e refluxo gastroesofágico, comparando o efeito da Ranitidina (administrada duas vezes por dia) e do Omeprazol (administrado uma vez ao dia). Esta análise revelou que um pH maior do que 4,0 durante 16 horas por dia foi otimizado para a cura da DRGE e um pH superior a 3,0 foi otimizado para a cicatrização de úlceras duodenais (Adaptado <i>Sachs et al.</i> , 2010). .....	16
Figura 6. Estruturas químicas dos P-CABs .....	21
Figura 7. Evolução da composição química até chegar ao Vonoprazan (Adaptado de Otake <i>et al.</i> , 2016). .....	24
Figura 8. Quando o Vonoprazan atinge a célula parietal do estômago, ele migra do citoplasma desta para o ambiente mais ácido dos canalículos secretores através de transporte passivo. Neste ambiente fortemente ácido (pH ~1,2) o Vonoprazan encontra-se na sua forma protonada, sendo a sua permeabilidade membranar reduzida e, portanto, não consegue migrar para o citoplasma, o que faz com que fique retido por um longo	

período nos canalículos. O Vonoprazan inibe a secreção de  $H^+$  através da sua ligação não-covalente à bomba  $H^+$ ,  $K^+$ - ATPase, competindo com o  $K^+$  e também devido à sua taxa lenta de dissociação desta enzima. Como o Vonoprazan é resistente à decomposição pelo ácido, ele permanece nos canalículos secretores durante um longo período e continua a inibir a  $H^+$ ,  $K^+$ - ATPase até a estimulação da secreção ácida cessar. De seguida, a  $H^+$ ,  $K^+$ - ATPase volta para as túbulo-vesículas (Adaptado de Otake *et al.*, 2016)..... 27

Figura 9. (a) Superfícies do vestíbulo luminal (azul) e o Vonoprazan (vara, carbonos em laranja). O fármaco é proposto para caber na ranhura na parte inferior do vestíbulo, através do grupo metilamino (seta vermelha), no domínio TM5, do grupo sulfonilo (seta amarela) no domínio TM2, perto do início de TM6 e do anel de fluorfenilo entre TM5 e TM6. (b) Local de ligação proposto para Vonoprazan (superfície e vara com carbonos em laranja). O fármaco encaixa-se no circuito entre TM5 e TM6 (fitas de laranja claro e laranja escuro, respetivamente), em uma extremidade de TM1 (fita azul) e TM4 (fita verde). (c) O fármaco é orientado no espaço de ligação com o grupo metilamino ao lado de uma curva expandida em TM5 produzida por pro798 e ligação de hidrogénio ao carboneto de glu795 (seta azul). O grupo sulfonilo do Vonoprazan encontra-se localizado no domínio TM2 e próximo do TM6 e forma ligações de hidrogénio entre o S=O com o aminoácido cys813. Os aminoácidos asp137 e asn138 apresentam uma barreira eletrostática ao grupo sulfonilo (seta vermelha) do Vonoprazan para impedir o seu movimento em direção à extremidade aberta do vestíbulo (seta verde) (Adaptado de Scott *et al.*, 2015)..... 29

## Lista de Abreviaturas

ADP - Adenosina difosfato

AINE - Anti-inflamatório não esteroide

AMPc - Monofosfato de adenosina cíclico

ATP - Adenosina trifosfato

CCK<sub>2</sub> - Recetores de colecistoquinina/ gastrina

Cl<sup>-</sup> - Ião Cloreto

CO<sub>2</sub> - Molécula de dióxido de carbono

DRGE - Doença de refluxo gastroesofágico

ECL - Célula do tipo enterocromafim (do inglês *enterochromaffin-like*)

H<sup>+</sup> - Ião hidrogénio

H<sub>2</sub> - Recetores de histamina

HCl - Ácido clorídrico

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> - Ião bicarbonato

H<sub>2</sub>O - Molécula de água

H<sub>2</sub>RAs - Antagonistas dos recetores H<sub>2</sub> da histamina (do inglês *H<sub>2</sub>-Histamine Receptor Antagonist*)

IBP - Inibidor da bomba de prótons

IM - Metabolizador intermédio

$K^+$  - Ião Potássio

$M_3R$  - Recetores colinérgicos muscarínicos  $M_3$

P-CAB - Bloqueador de ácido competitivo do potássio (do inglês *potassium competitive acid blocker*)

PM - Metabolizador baixo

RM - Metabolizador rápido

$SST_2$  - Recetores da somatostatina

## I. Introdução

Atualmente, uma das maiores preocupações a nível global prende-se com as doenças relacionadas com o aumento da secreção de ácido no estômago, uma vez que esta condição diminui significativamente a qualidade de vida do doente (Hori *et al.*, 2010; Inatomi *et al.*, 2016; Vakil, 2010).

O estômago produz diariamente, cerca de 2 a 3 litros de suco gástrico, sendo que este suco tem na sua composição ácido clorídrico (HCl) que é o responsável pelo pH ácido no seu lúmen, que se situa normalmente entre 1 e 3. Este ácido é muito importante porque elimina as bactérias ou outros patogénicos que possam estar presentes e auxilia também, na digestão dos alimentos (Seeley *et al.*, 2011).

No entanto, quando presente em excesso e no local errado, constitui uma ameaça, podendo causar inflamações e lesões ao nível do esófago, estômago e duodeno. Considera-se que desequilíbrios dos mecanismos secretores e protetores estejam na origem do aparecimento de patologias como a úlcera péptica e a doença de refluxo gastroesofágico (DRGE), sendo estas as duas patologias mais prevalentes relacionadas com uma produção excessiva de ácido (Rang *et al.*, 2016; Sachs *et al.*, 2010). A úlcera péptica caracteriza-se por uma lesão no revestimento mucoso do trato gastrointestinal provocada pela acidez do suco gástrico, podendo estar localizada no esófago (úlceras esofágicas), no estômago (úlceras gástricas) e no duodeno (úlceras duodenais), sendo a última a mais prevalente, cerca de 80% (Seeley *et al.*, 2011). Contudo, a incidência da úlcera péptica tem vindo a diminuir nas últimas décadas, ao contrário da DRGE que tem vindo a aumentar de forma preocupante, tornando-se na principal doença relacionada com o aumento da secreção de ácido (Inatomi *et al.*, 2016). A DRGE é definida como o refluxo retrógrado do suco gástrico causando sintomas e/ou complicações, sendo que os sintomas mais frequentes são a pirose e a regurgitação (Matos e Figueiredo, 2013; Vakil, 2010).

O tratamento ou prevenção destas patologias baseia-se na diminuição ou supressão da acidez gástrica (Otake *et al.*, 2016; Sachs *et al.*, 2010). Os inibidores da bomba de prótons (IBP) são a estratégia terapêutica mais utilizada, mundialmente. Todavia,

começaram a surgir algumas limitações quanto à sua eficácia, de que são exemplos o pequeno tempo de semi-vida plasmático, a insuficiência na supressão de ácido, principalmente durante a noite e o início lento de ação (Inatomi *et al.*, 2016).

Além das limitações acima referidas, começaram também a surgir efeitos adversos devido ao uso excessivo e contínuo que as pessoas fazem dos IBP's. Nos últimos anos, têm aparecido fortes evidências de que o uso, a longo prazo, não está livre de riscos. Sabe-se, para já, que favorece as infeções gástricas (o facto de baixar o nível de acidez do estômago favorece o crescimento e multiplicação de bactérias como a *Salmonella*, *Campylobacter* e *Clostridium difficile*); aumenta o risco de fraturas ósseas (uma vez que altera a eficácia na absorção de certas vitaminas como a vitamina B12 devido a hipocloridria ou acloridria e de minerais, como o cálcio); pode causar danos renais (nefrite intersticial aguda); risco de hipomagnesémia (principalmente em doentes que tomam também digoxina e/ou diuréticos ou que estejam sujeitos a tratamentos com duração da terapêutica superior a 3 meses). Estudos recentes dão conta de que este uso continuado tem repercussões num aumento do risco de demência, em particular de Alzheimer (Infarmed, 2017; Mossner, 2016; Scarpignato *et al.*, 2016; Vakil, 2012).

Por esse motivo, começou-se a desenvolver uma nova classe de fármacos – os Bloqueadores de ácido competitivos com o potássio (P-CABs). Muitas Companhias Farmacêuticas tentaram desenvolver esta classe, mas sem sucesso, devido aos problemas de segurança que estes apresentavam e por revelarem eficácia semelhante aos IBP. Contudo, a persistência levou à descoberta do Vonoprazan que é um P-CAB com uma estrutura química completamente diferente da estrutura dos fármacos pertencentes à sua classe (Inatomi *et al.*, 2016). Este medicamento mostrou ter uma eficácia superior aos outros P-CABs e aos IBP, tendo sido aprovado no Japão em Dezembro de 2014 (Garnock-Jones, 2015).

## **1.1. Objetivos**

Este trabalho de conclusão de ciclo tem como objetivo efetuar uma revisão da literatura publicada sobre uma nova classe de fármacos, os P-CABs. Nesse sentido, pretende-se dar a conhecer esta nova classe, incidindo particularmente num fármaco pertencente à mesma, o Vonoprazan. Relativamente ao Vonoprazan, pretende-se caracterizar a sua estrutura química, o seu mecanismo de ação, referir aspetos relacionados com a farmacodinâmica e farmacocinética, efeitos adversos, mostrar o seu potencial no uso do tratamento de doenças relacionadas com a acidez gástrica, expondo alguns ensaios clínicos que o comparam à terapêutica convencional e a outros fármacos da sua classe.

## **1.2. Metodologia**

A realização deste trabalho visa a revisão bibliográfica sobre o tema “Novos inibidores da bomba de prótons antagonistas competitivos com o potássio (P-CABs) – Vonoprazan”, sendo esta dissertação de cariz teórico, estando isenta de qualquer tipo de trabalho experimental.

Relativamente à metodologia, a pesquisa foi feita com recurso a artigos científicos, utilizando como fontes de pesquisa científicas o Pubmed, a b-On, o Isi web of knowledge e o Science Direct. Os termos usados na pesquisa foram: “Vonoprazan”, “Acid related diseases”, “Potassium competitive acid blockers”, “Soraprazan”. Também foram consultados alguns livros, cuja informação foi considerada pertinente. Esta procura contém bibliografia que engloba datas entre os anos de 1995 a 2017, sendo que se privilegiaram as datas mais recentes, nomeadamente as compreendidas entre 2010 e 2017.

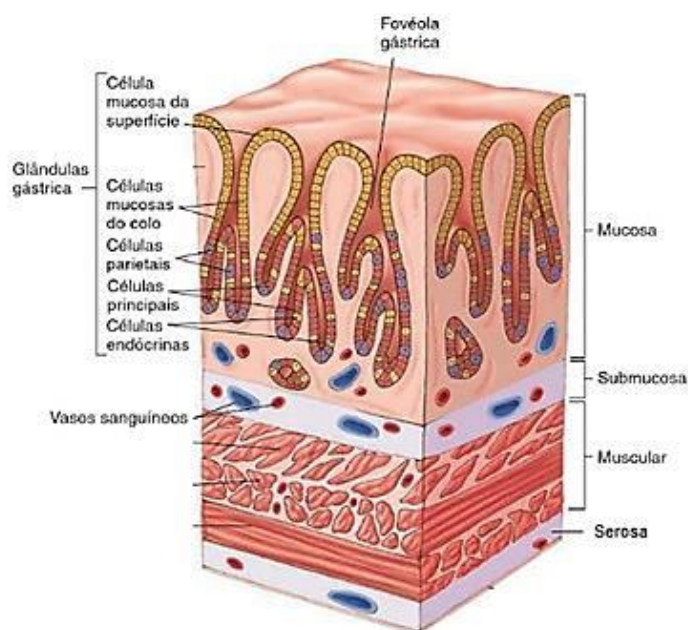
## II-Biologia, Modo de ação, Farmacologia

### 2.1. Biologia da secreção ácida

#### 2.1.1. Histologia do estômago

O estômago é um órgão que é parte integrante do sistema digestivo, desempenhando um papel central na digestão e absorção dos alimentos (Seeley *et al.*, 2011).

Este é constituído por várias camadas, sendo elas a serosa (camada mais profunda), a muscular, a submucosa e a mucosa (camada mais superficial). É na camada mucosa que estão situadas as glândulas gástricas que são compostas por vários tipos de células, algumas das quais com um papel ativo na produção e regulação da secreção de ácido. São exemplo, as células mucosas da superfície (localizadas na superfície da camada mucosa), as células mucosas do colo (situadas perto da abertura das glândulas), as células parietais ou oxínticas, as células principais ou zimogénicas e as células endócrinas (localizadas na porção mais profunda das glândulas) (Figura 1). A mucosa apresenta orifícios na sua superfície que abrem para as glândulas gástricas, denominadas criptas ou fovéolas gástricas (Seeley *et al.*, 2011).



**Figura 1.** Secção da parede do estômago que ilustra a sua histologia, fazendo referência às camadas do estômago e às células que integram as glândulas gástricas (Adaptado de Seeley *et al.*, 2011).

As células mucosas da superfície e as células mucosas do colo são responsáveis pela produção de um muco alcalino e viscoso que lubrifica e protege as células da parede do estômago da agressão dos ácidos e das enzimas digestivas (Seeley *et al.*, 2011).

As células parietais são células altamente diferenciadas, responsáveis pela produção e secreção de HCl muito concentrado (pH abaixo de 1) no lúmen gástrico (Rang *et al.*, 2016; Seeley *et al.*, 2011).

As células principais produzem pepsinogénio que é posteriormente convertido em pepsina (enzima que degrada as proteínas dos alimentos) pelo ácido clorídrico já produzido e pelas moléculas de pepsina já existentes. Esta conversão deve-se ao facto de a pepsina só atuar num pH igual ao inferior a 3 (Seeley *et al.*, 2011).

As células endócrinas estão envolvidas na produção de hormonas que controlam direta ou indiretamente a produção de ácido pelas células parietais. São exemplo de células endócrinas, as células do tipo enterocromafim (ECL), as células G e células D (Rang *et al.*, 2016; Seeley *et al.*, 2011).

### **2.1.2. Mediadores envolvidos na secreção ácida**

A secreção de ácido gástrico pode ocorrer após a ingestão de alimentos ou bebidas, ou pode ser estimulada pelo cheiro ou sabor dos alimentos. Desta forma, a secreção gástrica é um processo complexo mediado por mecanismos nervosos, hormonais e endócrinos com um alvo em comum: a célula parietal (Inatomi *et al.*, 2016).

Relativamente ao mecanismo de regulação nervosa, a estimulação parassimpática dos neurónios, desde o tronco cerebral, pelo nervo vago, até às células da mucosa gástrica, conduz á libertação do neurotransmissor acetilcolina que estimula a secreção das células principais, induz as células endócrinas a produzirem gastrina e histamina e aumenta os níveis de  $Ca^{2+}$  intracelular, o que se traduz num aumento da atividade secretora das células parietais (Seeley *et al.*, 2011).

A estimulação direta e indireta da célula parietal para a secreção de ácido é mediada por 3 tipos de receptores, todos localizados na membrana basolateral desta célula, sendo eles os receptores colinérgicos muscarínicos  $M_3$  ( $M_3R$ ), os receptores de histamina ( $H_2$ ) e os receptores de colecistoquinina/ gastrina ( $CCK_2$ ), que se ligam à acetilcolina, histamina e gastrina, respectivamente (Figura 3) (Inatomi *et al.*, 2016).

A histamina é uma hormona produzida pelas células endócrinas do tipo enterocromafim (ECL), desempenhando um papel central na secreção de ácido no lúmen gástrico, uma vez que, quando se liga aos receptores  $H_2$ , aumenta os níveis de AMPc (monofosfato cíclico de adenosina) que estimulam a bomba de prótons gástrica a produzir ácido clorídrico (Figura 3) (Inatomi *et al.*, 2016; Rang *et al.*, 2016).

As células G são responsáveis pela produção de gastrina que exerce uma dupla função, isto é, esta hormona liga-se aos receptores  $CCK_2$  existentes na célula parietal, aumentando a concentração de  $Ca^{2+}$  intracelular que, por sua vez, estimula diretamente a secreção de ácido; liga-se, também, aos receptores  $CCK_2$  presentes nas ECL, estimulando a libertação de histamina que vai atuar nas células parietais, promovendo indiretamente a secreção de HCl (Figura 3) (Inatomi *et al.*, 2016; Otake *et al.*, 2016).

A acetilcolina, a histamina e a gastrina têm um efeito sinérgico na estimulação da secreção de ácido, isto é, o seu efeito conjunto é superior à soma do efeito que cada uma produz isoladamente (Seeley *et al.*, 2011).

No entanto, o tubo gástrico também possui mecanismos para inibir a secreção de ácido. As células endócrinas D segregam somatostatina que é uma hormona que inibe todas as fases de ativação das células parietais, isto é, mediante a sua ligação aos receptores da somatostatina ( $SST_2$ ) que estão presentes nas células G, ECL e parietais, ela vai exercer um efeito inibitório sobre a produção de gastrina, histamina e ácido clorídrico, respectivamente (Rang *et al.*, 2016).

Outro mecanismo natural que reduz a quantidade de ácido no estômago é a produção local de prostaglandinas  $E_2$  ( $PGE_2$ ) e  $I_2$  ( $PGI_2$ ) que são sintetizadas pelo ácido araquidónico através da enzima ciclooxigenase 1 (COX-1) que se ligam a receptores

específicos, EP<sub>3</sub> e IP, respetivamente. Estas prostaglandinas inibem a secreção de ácido, estimulam a secreção de bicarbonato e muco e dilatam os vasos sanguíneos da mucosa (Rang *et al.*, 2016).

### 2.1.3. A bomba de prótons gástrica

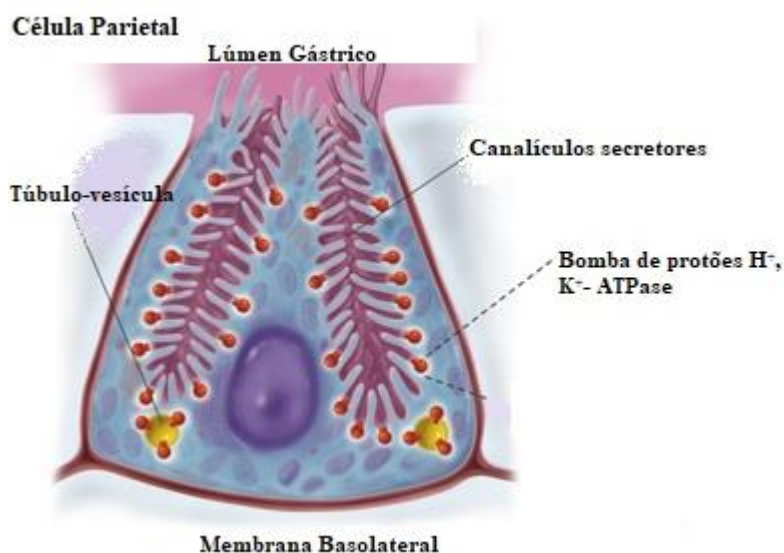
A etapa final da secreção ácida consiste na indução da secreção de ácido no lúmen do estômago, através da bomba de prótons gástrica H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>- ATPase (Otake *et al.*, 2016).

A bomba H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>- ATPase é um heterodímero constituído por uma subunidade alfa ( $\alpha$ ) e uma subunidade beta ( $\beta$ ). A subunidade  $\alpha$  contém cerca de 1035 aminoácidos e possui 10 segmentos de membrana e a subunidade  $\beta$  contém cerca de 290 aminoácidos e apenas possui 1 segmento de membrana. Nesse sentido, a subunidade  $\alpha$  é responsável pela troca de iões entre o lúmen do estômago e o citoplasma da célula parietal e a subunidade  $\beta$  funciona como suporte da  $\alpha$ , sendo a responsável pela sua estabilização e contribui para a manutenção da estrutura da bomba (Inatomi *et al.*, 2016).

Embora tenham sido reportados estudos em humanos que evidenciavam a expressão do mRNA da subunidade  $\alpha$  da bomba H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>- ATPase em outros locais como o pâncreas, as glândulas adrenais, o cerebelo ou os rins, Herrmann *et al.* (2007) demonstrou que o estômago era o único órgão, em humanos, que expressava níveis significativos de mRNA e proteínas das duas subunidades da bomba gástrica H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>- ATPase. Por esse motivo, a bomba de prótons gástrica H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>- ATPase, localizada nas células parietais, é o principal alvo dos fármacos utilizados no tratamento de doenças relacionadas com o excesso de ácido no estômago (Herrmann *et al.*, 2007; Inatomi *et al.*, 2016; Otake *et al.*, 2016; Scott *et al.*, 2015).

A bomba de prótons gástrica H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>- ATPase apresenta localizações diferentes na célula parietal, conforme o estado em que se encontra: ativo ou em repouso. Quando a célula parietal não está a produzir ácido e, portanto, encontra-se num estado de repouso, a bomba H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>- ATPase está acoplada às túbulo-vesículas no citoplasma da célula. Contudo, quando a célula é estimulada e fica no estado ativo, as túbulo-vesículas fundem-se com os canalículos secretores e a bomba H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>- ATPase desloca-se para o

ápice das microvilosidades dos canálculos. A ativação da bomba nos canálculos secretores ocorre devido à existência de um suporte adequado de potássio ( $K^+$ ), o que não acontece quando a bomba se encontra em repouso, pois as túbulo-vesículas não são permeáveis ao  $K^+$  (Figura 2) (Otake *et al.*, 2016).



**Figura 2.** Localização da bomba de prótons gástrica nos seus diferentes estados: ativo, no ápice das microvilosidades dos canálculos secretores e, repouso, acooplada às túbulo-vesículas (Adaptado de Otake *et al.*, 2016).

No estado ativo, a migração da bomba  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase para os canálculos secretores faz-se acompanhar pelos canais de  $K^+$  e pelos canais de  $Cl^-$ . Esta mudança na morfologia da célula parietal resulta numa expansão significativa dos canálculos secretores (Inatomi *et al.*, 2016).

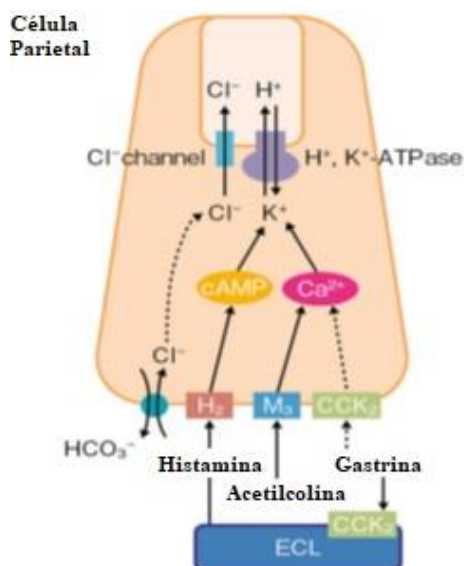
### 2.1.3.1- Funcionamento da bomba de prótons gástrica

A bomba de prótons  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase catalisa a troca de iões  $H^+$ , presentes no citoplasma da célula parietal, pelos iões  $K^+$ , que se encontram nos canálculos secretores (Figura 3). Para tal ocorrer, a bomba utiliza energia da hidrólise de ATP. Desta forma, quando a subunidade  $\alpha$  da bomba de prótons  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase sofre uma fosforilação, os iões  $H^+$  são transportados para os canálculos contra um gradiente de concentração elevado. Por

sua vez, quando o ATP perde um fosfato e é convertido em ADP (desfosforilação), os íons  $K^+$  deslocam-se para o citoplasma da célula parietal (Inatomi *et al.*, 2016; Otake *et al.*, 2016).

Em resposta ao movimento dos íons  $H^+$ , os íons  $HCO_3^-$  (bicarbonato) - que resultam da dissociação do  $H_2CO_3$  (ácido carbônico) formado pela reação entre o  $CO_2$  (dióxido de carbono) proveniente da corrente sanguínea e o  $H_2O$  (água) presente na célula parietal - deslocam-se a favor do gradiente de concentração para fora do citoplasma da célula parietal através de uma molécula de permuta aniônica, localizada na membrana basolateral da célula parietal. Esta molécula utiliza a energia que resulta do movimento dos íons bicarbonato e impulsiona a entrada de íons  $Cl^-$  para o citoplasma da célula parietal. Estes íons  $Cl^-$  deslocam-se para o ápice das microvilosidades dos canalículos secretores, onde estão os canais de  $Cl^-$  que são responsáveis pelo seu transporte para o lúmen do estômago. Este transporte é realizado juntamente com o dos íons  $H^+$ , formando o ácido clorídrico que é responsável pelo pH ácido (1-3) no lúmen do estômago (Figura 3) (Otake *et al.*, 2016; Seeley *et al.*, 2011).

Quando a secreção de ácido clorídrico cessa, a célula parietal adquire a sua conformação em estado de repouso e prepara-se para a próxima estimulação. Assim sendo, o processo de secreção de HCl no lúmen gástrico constitui um ciclo (Inatomi *et al.*, 2016).



**Figura 3.** Representação esquemática da estimulação da célula parietal e secreção de ácido gástrico (Adaptado de Otake *et al.*, 2016).

## 2.2. Principais patologias relacionadas com o excesso de ácido no estômago

### 2.2.1. Doença do refluxo gastroesofágico

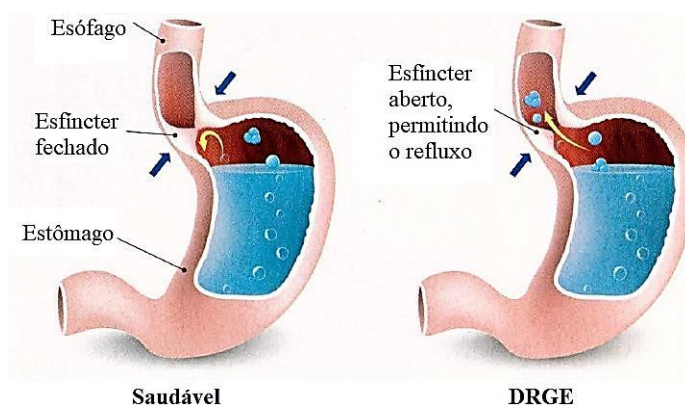
Atualmente, a doença de refluxo gastroesofágico constitui uma das preocupações sérias ao nível da saúde humana, afetando crianças, adolescentes e adultos de todo o mundo (Vakil, 2010).

Durante as últimas 4 décadas, verificou-se um aumento da incidência desta patologia, não só nos países Ocidentais, mas também na Ásia e Médio Oriente, onde a DRGE não tinha uma expressão significativa (Solecki *et al.*, 2015; Vakil, 2010). Os valores estimados são 18,1-27,8% na América do Norte, 8,5-25,9% na Europa, 2,5-7,8% no Este da Ásia, 8,7-33,1% no Médio Oriente, 11,6% na Austrália e 23% na África do Sul. Estes dados, quando comparados com dados de 1995, revelam que houve um aumento de 50% na prevalência na América do Norte, Europa e Este da Ásia (Solecki *et al.*, 2015).

Em 2006, realizou-se em Montreal, uma conferência internacional, da qual resultou um consenso sobre a definição de DRGE: “é uma doença crônica que se desenvolve quando o refluxo do conteúdo gástrico causa sintomas e/ ou complicações” (Vakil *et al.*, 2006).

Os fatores de risco incluem obesidade, idade avançada, consumo de tabaco e álcool (Vakil, 2010).

A DRGE apresenta um conjunto variado de manifestações clínicas, o que por vezes, torna o seu diagnóstico difícil. Os sintomas mais comuns da DRGE são a pirose (sensação de ardor retroesternal) e a regurgitação (percepção de movimento do conteúdo gástrico para a faringe ou boca) (Figura 4). Está também associada a distúrbios do sono, tosse crônica, laringite crônica e asma. Pode causar estenose esofágica que provoca dificuldade em engolir (disfagia) e episódios de dor no peito que se assemelham à dor cardíaca isquêmica (Pruitt, 2016; Vakil, 2010).



**Figura 4.** Comparação do estômago de um indivíduo saudável com o estômago de um indivíduo com DRGE (Adaptado de Pruitt, 2016).

Devido à severidade dos sintomas, os doentes que sofrem desta patologia têm uma redução da sua qualidade de vida e, sendo uma doença de carácter crônico, a terapêutica consiste em curar e estabilizar as lesões, reduzir os sintomas e prevenir futuras recorrências e complicações (Inatomi *et al.*, 2016; Vakil, 2010).

### 2.2.2. Úlcera Péptica

A úlcera péptica caracteriza-se pela erosão da mucosa do estômago, do duodeno ou, menos frequentemente, do esófago, expondo os tecidos mais profundos ao ácido gástrico e à pepsina. Esta exposição pode provocar complicações sérias como hemorragias, perfuração intestinal, obstrução e, em raros casos, a morte (Schub *et al.*, 2016).

A causa principal de úlcera péptica é a infeção gástrica pela bactéria *Helicobacter pylori* (identificada em mais de 70% dos doentes) que penetra a barreira protetora com muco e outras substâncias (prostaglandinas, fatores de crescimento) e coloniza os tecidos mais profundos da mucosa, libertando uma toxina que ativa uma resposta inflamatória e aumenta a secreção de ácido promovendo, desta forma, a ulceração (Caple *et al.*, 2016; Matos e Figueiredo, 2013; Schub *et al.*, 2016). A transmissão desta bactéria é feita de pessoa para pessoa, podendo ser por via oral (através de vómito ou saliva) e via fecal-oral (através do contato com fezes infetadas) (Schub *et al.*, 2016).

A segunda causa é a utilização crónica de anti-inflamatórios não esteroides (AINES), uma vez que estes inibem a enzima COX-1 que é a responsável pela produção das prostaglandinas gastroprotetoras, causando assim uma lesão na mucosa (Caple *et al.*, 2016; Schub *et al.*, 2016). As pessoas com idade superior a 50 anos são mais suscetíveis de desenvolver este tipo de úlcera devido ao enfraquecimento dos mecanismos protetores da mucosa (característico em idades mais avançadas) e o facto de o esvaziamento de conteúdo gástrico ser mais demorado, o que aumenta o tempo de exposição da mucosa gástrica à medicação oral (Schub *et al.*, 2016).

Causas menos comuns de úlcera péptica incluem a hipersecreção ácida que pode ser devida à presença de um tumor localizado no pâncreas ou intestino delgado (o que aumenta a produção de gastrina - síndrome de Zollinger-Ellison), à doença de Crohn's, à quimioterapia ou linfomas (Schub *et al.*, 2016). Nos casos em que a úlcera péptica parece não estar relacionada com as causas anteriormente referidas, denomina-se de úlcera idiopática (Matos e Figueiredo, 2013).

Outros fatores de risco incluem o historial familiar, consumo de álcool e tabaco, obesidade, pessoas com perturbações mentais e polimedicadas (Schub *et al.*, 2016).

Alguns doentes são assintomáticos, mas cerca de 80-90%, referem dor epigástrica intermitente e moedeira que pode aliviar temporariamente, aquando da ingestão de alimentos. Outros sintomas descritos são náuseas, vómitos, perda de apetite e peso, fezes de cor preta, manifestando-se principalmente durante a noite (Schub *et al.*, 2016).

A descoberta e isolamento da *Helicobacter pylori* vieram mudar por completo a epidemiologia da úlcera péptica, na medida em que se compreendeu melhor o mecanismo desta patologia, o que permitiu encontrar tratamentos mais eficazes (Inatomi *et al.*, 2016). A erradicação da *Helicobacter pylori* reduz as recidivas da úlcera de 60-90% (quando não tratada) para 10-20% (Caple *et al.*, 2016). Assim sendo, a incidência da úlcera péptica tem vindo a diminuir nas últimas décadas (Inatomi *et al.*, 2016).

### **2.3. Terapêuticas Farmacológicas existentes**

#### **2.3.1. Antiácidos e Citoprotetores**

A farmacoterapia das doenças relacionadas com o excesso de ácido no estômago começou com soluções pouco eficazes, que incluíam antiácidos e fármacos que aumentam os mecanismos endógenos de proteção da mucosa (Inatomi *et al.*, 2016; Rang *et al.*, 2016).

Os antiácidos proporcionam algum alívio dos sintomas através da neutralização do ácido gástrico, mas a sua duração de ação é demasiado curta para permitir a cicatrização das erosões provocadas pelas úlceras. Os mais usados em uso clínico são os sais de magnésio e sais de alumínio, muitas vezes em associação com uma dieta restrita em alimentos irritantes para o estômago (Inatomi *et al.*, 2016; Rang *et al.*, 2016). Alimentos como o leite e soluções de sais de cálcio estimulam diretamente as células secretoras de gastrina; por essa razão, o uso de sais de cálcio como antiácido é inadequado (Rang *et al.*, 2016).

Alguns dos fármacos mais utilizados para proteger a mucosa do estômago são o subcitrato de bismuto (usado em esquemas de combinação para tratar a *Helicobacter pylori*), o sucralfato (que inibe a ação da pepsina e estimula a secreção de muco, bicarbonato e prostaglandinas pela mucosa gástrica) e o misoprostol (que exerce uma ação sobre as células ECL, inibe a secreção de ácido e aumenta a secreção de muco e de bicarbonato) (Rang *et al.*, 2016).

### **2.3.2. Antagonistas dos recetores H2 da Histamina**

No final da década de 1970, o desenvolvimento dos antagonistas dos recetores H2 da histamina (H2RAs) levaram a um melhoramento dramático no controlo da doença da úlcera péptica devido ao seu potente efeito de inibição da secreção ácida (Otake *et al.*, 2016). Os H2RAs apresentavam diversas vantagens quando comparados com os antiácidos, incluindo uma maior duração de ação, maior eficácia e a capacidade de poderem ser usados profilaticamente assim como para alívio de sintomatologia (Inatomi *et al.*, 2016).

O lançamento da Cimetidina, em 1979, revolucionou o tratamento médico da úlcera péptica e da DRGE, proporcionando pela primeira vez uma redução de longa duração da secreção ácida gástrica, o que se repercutiu na cicatrização das úlceras gástricas e duodenais e nalguma remissão dos sintomas da DRGE. Depois da Cimetidina, surgiram a Ranitidina, a Famotidina e a Nizatidina, todas com idênticos mecanismos de ação, nomeadamente a inibição reversível dos recetores H2 de histamina nas células parietais do estômago. A Famotidina revelou ser o fármaco mais potente e prescrito desta classe (Sachs *et al.*, 2010).

Contudo, algumas limitações tornaram-se evidentes. Primeiramente, os H2RAs demonstraram ter um tempo de ação limitado; o início de inibição ocorria após 4 horas e a máxima inibição era atingida após 8 horas, com um retorno á secreção ácida após 12 horas, conseqüentemente necessitando de duas a três administrações diárias (Inatomi *et al.*, 2016; Sachs *et al.*, 2010). Em segundo, a sua ação na diminuição da secreção ácida

estimulada pelos alimentos é limitada quando comparada com a diminuição mais eficaz da secreção ácida basal à noite (Inatomi *et al.*, 2016). Por fim, a grande limitação destes fármacos é exibirem taquifilaxia, pois perdem 50% da sua eficácia passados 7 dias (Sachs *et al.*, 2010). Desta forma, a sua eficácia no alívio de sintomas da DRGE, na erradicação da *Helicobacter pylori* e no tratamento de úlceras pépticas causadas por AINES, era limitada (Inatomi *et al.*, 2016; Sachs *et al.*, 2010).

### 2.3.3. Inibidores da Bomba de Prótons

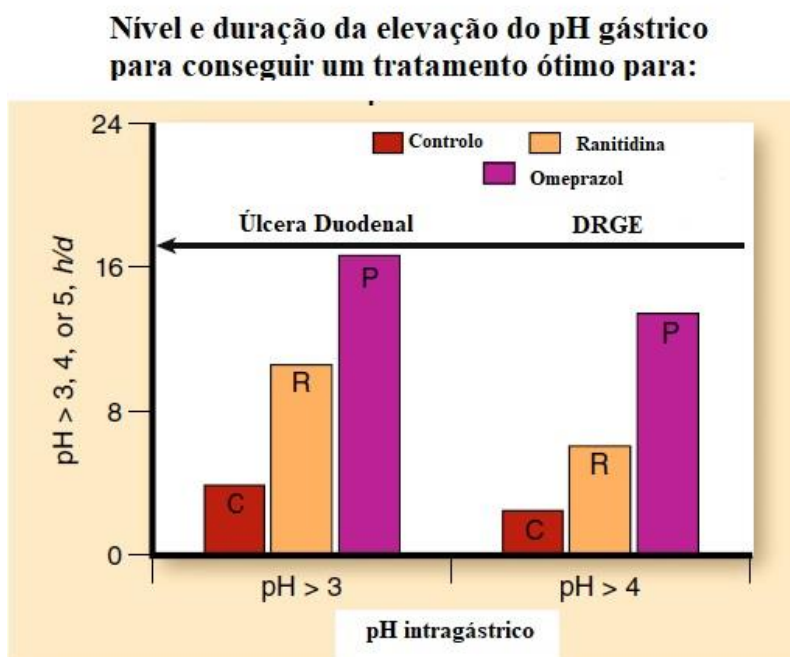
A introdução dos IBP's, na década de 90, veio revolucionar por completo o tratamento das doenças relacionadas com o excesso de ácido estomacal. Esta classe de fármacos demonstrou um significativo efeito terapêutico face às terapêuticas já existentes, não só no alívio dos sintomas e tratamento da úlcera péptica, mas também em utentes com DRGE (Figura 5) (Otake *et al.*, 2016; Scott *et al.*, 2016).

Assim sendo, a inibição da bomba de prótons gástrica  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase feita pelos IBP's tem sido o tratamento de 1ª linha destas patologias desde a descoberta do Omeprazol, em 1979, que foi o primeiro composto pertencente a esta classe a ser aprovado para uso clínico (Inatomi *et al.*, 2016; Lundell, 2015; Scott *et al.*, 2016). Atualmente são comercializados mais cinco IBP's: o Lansoprazol, o Pantoprazol, o Rabeprazol, o Eesomeprazol e o Dexlansoprazol (Infarmed, 2017).

Os IBP's são compostos lipofílicos, o que lhes confere capacidade para atravessar eficazmente as membranas e são bases fracas com valores de pKa compreendidos entre 3.8 e 5.0, o que lhes permite acumularem-se seletivamente nos canalículos secretores das células parietais quando estão perante um ambiente ácido ( $pH \sim 1$ ) (Inatomi *et al.*, 2016; Scott *et al.*, 2016). Sendo pró-fármacos, eles têm que sofrer protonação para alcançar a sua forma ativa, o que só se verifica num meio ácido. Uma vez na sua forma protonada, eles ligam-se rápida e irreversivelmente à bomba de prótons presente no ápice das microvilosidades dos canalículos secretores, através de ligações covalentes a uma ou mais cisteínas e impedem o seu normal funcionamento, fazendo com que a

secreção de ácido no estômago cesse (Gedda *et al.*, 1995; Sachs *et al.*, 2010; Scott *et al.*, 2016).

Durante a última década, foram investigados muitos fármacos e formulações alternativas de fármacos já existentes, mas apenas dois novos fármacos, o Omeprazol de libertação imediata (IR-Omeprazol) e o Dexlansoprazol de libertação modificada (MR-Dexlansoprazol) foram introduzidos em alguns países. Estes fármacos novos representaram um avanço, ainda que pequeno, no controlo farmacológico da secreção ácida quando comparados com os IBP's de libertação prolongada, abordados anteriormente. No entanto, estes ficaram aquém das expectativas para a obtenção do perfil farmacológico considerado desejável para o controlo da acidez em utentes com problemas clínicos mais complexos (Howden *et al.*, 2009; Hunt e Scarpignato, 2015; Vakily *et al.*, 2009).



**Figura 5.** Resultados de um estudo que definiu o grau e duração da elevação do pH intragástrico para o tratamento da úlcera duodenal e refluxo gastroesofágico, comparando o efeito da Ranitidina (administrada duas vezes por dia) e do Omeprazol (administrado uma vez ao dia). Esta análise revelou que um pH maior do que 4,0 durante 16 horas por dia foi otimizado para a cura da DRGE e um pH superior a 3,0 foi otimizado para a cicatrização de úlceras duodenais (Adaptado Sachs *et al.*, 2010).

## 2.4. Quais as limitações dos inibidores da bomba de prótons?

Apesar da classe de inibidores da bomba de prótons ser a mais eficaz ao nível da terapêutica de patologias do foro gastrointestinal, com a acumulação da experiência clínica veio a constatar-se que, em aproximadamente 2/3 dos doentes que sofriam de DRGE, os sintomas de refluxo não eram adequadamente controlados com uma dose de IBP (especialmente durante a noite) e, cerca de metade dos doentes continuavam a ter sintomas alguns dias após o início da terapêutica. Também na erradicação da *Helicobacter pylori* se verificou uma diminuição da eficácia do tratamento convencional em associação com os IBP's devido ao aumento de bactérias resistentes a esta terapêutica (Inatomi *et al.*, 2016; Otake *et al.*, 2016).

A efetividade da ação inicial anti-secretora de um IBP está dependente da dose, do horário da toma em relação às refeições, do tempo de semi-vida e do estado de ativação da célula parietal (Sachs *et al.*, 2010).

O IBP apenas pode inibir as bombas  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase que estão ativas no ápice das microvilosidades dos canalículos secretores (Inatomi *et al.*, 2016). Devido ao facto de nem todas as bombas de prótons  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase estarem ativas ao mesmo tempo e, adicionalmente, os IBP's não atingirem concentrações eficazes com uma única administração, são necessárias várias doses para inibir as bombas que se ativam posteriormente, de modo a obter uma inibição estável e constante da secreção ácida (Hunt e Scarpignato, 2015; Scott *et al.*, 2016). Por outras palavras, o baixo tempo de semi-vida dos IBP's (60-90 minutos) permite uma rápida restauração da secreção ácida gástrica, principalmente por parte das bombas  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase sintetizadas de novo e/ou por aquelas que só se ativam após a diminuição da concentração plasmática do IBP, que já não é suficiente para conseguir fazer uma inibição desejável (Inatomi *et al.*, 2016). Consequentemente, os sintomas persistem, agravando-se particularmente durante a noite, em que são sintetizadas mais bombas devido ao ritmo circadiano e, mesmo fazendo duas tomas diárias, tal não é suficiente para inibir a secreção ácida gástrica durante este período (Sachs *et al.*, 2010; Sakurai *et al.*, 2015a).

Juntos, estes processos contribuem para que os IBP's tenham um início lento de ação, inibindo apenas cerca de 40% das bombas  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase com a primeira dose e cerca de 70 a 80% após 3 a 5 dias de tratamento, fazendo uma toma diária ou duas tomas diárias, respetivamente (Hunt e Scarpignato, 2015; Scott *et al.*, 2016).

Para conseguir uma inibição do maior número de bombas de prótons possível, o fármaco deve ser administrado cerca de 30 minutos antes das refeições, uma vez que a secreção ácida também é estimulada através do cheiro. Deste modo, assegura-se que um número máximo de bombas  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase esteja presente no ápice das microvilosidades dos canalículos secretores (Scott *et al.*, 2016).

Devido à sua instabilidade no ambiente ácido do lúmen do estômago, os IBP's necessitam de revestimento entérico para escapar a uma precoce desintegração (Otake *et al.*, 2016).

Os IBP's são principalmente metabolizados pela enzima CYP2C19 no fígado, sendo esta enzima responsável por uma grande variedade de polimorfismos genéticos que afetam a farmacocinética e a farmacodinâmica desta classe de fármacos (Kagami *et al.*, 2016; Scott *et al.*, 2016).

Os genótipos da CYP2C19 podem ser classificados em três grupos designados de metabolizadores baixos (PM), metabolizadores intermédios (IM) e metabolizadores rápidos (RM). A metabolização e eliminação dos IBP's da circulação sistémica é mais rápida nos genótipos RM do que nos PM e IM, sendo, por isso, a inibição ácida gástrica menos eficaz nos RM (Kagami *et al.*, 2016). A par destes resultados, os índices de cura da DRGE com IBP e de sucesso na erradicação da *Helicobacter pylori* com um regime terapêutico incluindo IBP foram menores nos genótipos RM, face aos PM e IM (Scott *et al.*, 2016).

A frequência na população Japonesa de PM, IM e RM é de 18,8%, 43,8% e 35,5%, respetivamente (Kagami *et al.*, 2016).

A CYP2C19 está mutada em aproximadamente 3% dos Caucásios e cerca de 80% dos Asiáticos que possuem o genótipo RM (Inatomi *et al.*, 2016; Sakurai *et al.*, 2015a).

Segundo as “Japanese Guidelines for Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease 2009”, “ os IBP’s demonstraram ter uma eficácia superior face aos bloqueadores H<sub>2</sub> da histamina, mas ainda precisam de ser melhorados no que diz respeito à supressão da secreção de ácido no estômago”. Melhor dizendo, ainda não havia sido descoberto um medicamento que atuasse logo a partir da toma e controlasse a inibição da secreção de ácido durante um período de 24 horas (Otake *et al.*, 2016).

### **III. Novos inibidores da bomba de prótons- Bloqueadores de ácido competitivos com o potássio (P-Cabs)**

#### **3.1. Descoberta de uma nova classe de fármacos inibidores da secreção ácida**

As limitações dos inibidores da bomba de prótons conduziram ao desenvolvimento de uma nova classe de fármacos denominada de Bloqueadores de ácido competitivos com o potássio (P-CABs) (Hunt e Scarpignato, 2015). Esta classe foi descoberta quando se estudava um grupo de aminas terciárias cujo objetivo era prevenir a acumulação de Ca<sup>2+</sup> e verificou-se que estas, em vez disso, competiam com os íons de potássio, inibindo, assim, a produção de ácido pela bomba de prótons (Scott *et al.*, 2015).

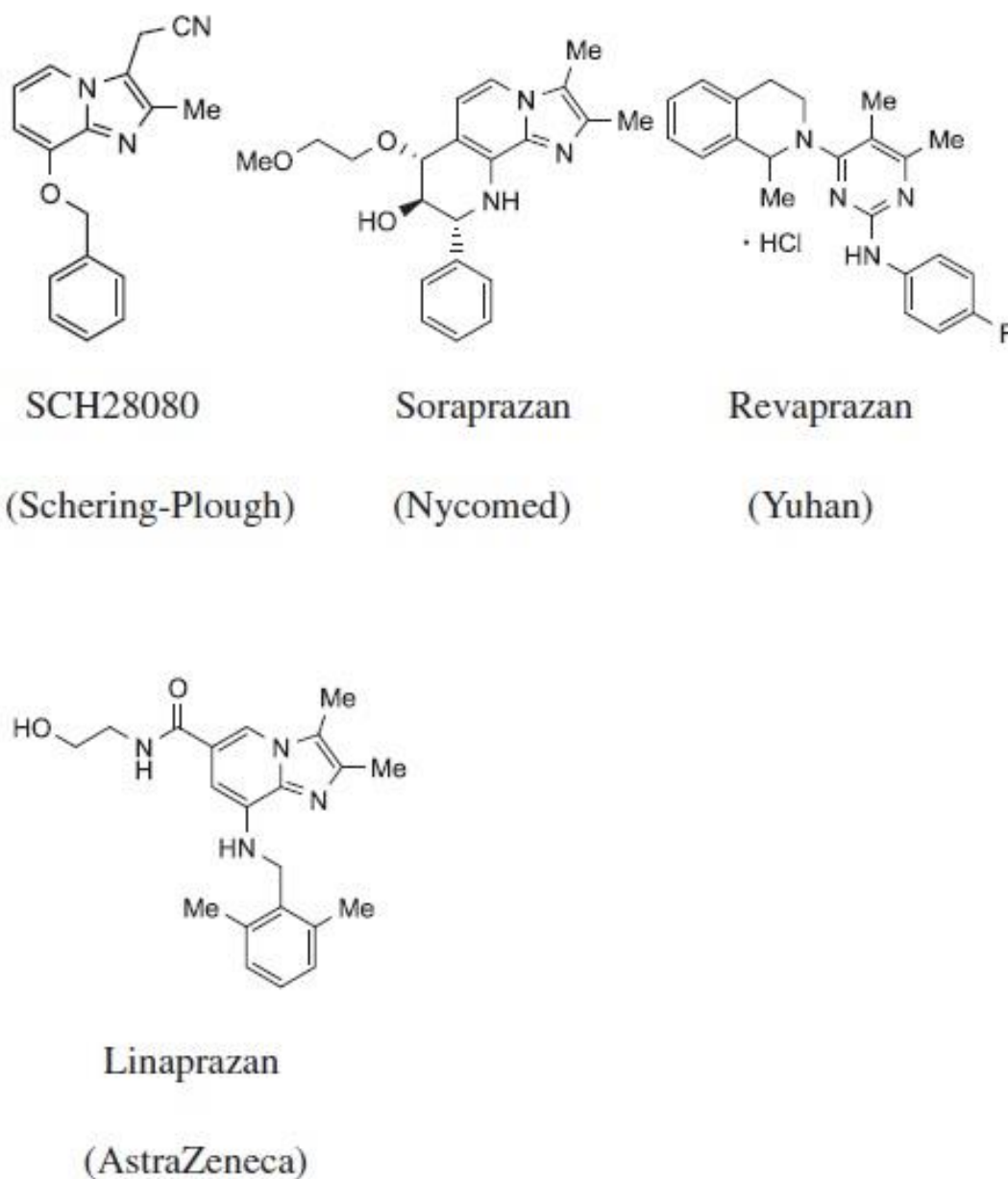
Assim sendo, os P-CABs inibem a secreção de ácido, uma vez que se ligam reversivelmente à bomba de prótons H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>- ATPase, nos canalículos secretores, competindo com os íons potássio e não permitindo a sua ativação (Otake *et al.*, 2016). Graças a este mecanismo de ação, os P-CABs não precisam de estar num ambiente ácido para iniciarem a sua atividade farmacológica (Sachs *et al.*, 2010).

Os fármacos desta classe são bases fracas, muito lipófilicas e como são estáveis a pH baixo, não precisam de revestimento entérico. Estas características conferem-lhes um rápido início de ação, uma rápida elevação do pH gástrico, mantendo o mesmo grau de efeito antissecretório ao longo do tempo, atingindo níveis próximos do efeito máximo,

logo a partir da primeira dose, o que torna a sua efetividade superior quando comparada com os IBP's (Hunt e Scarpignato, 2015; Otake *et al.*, 2016).

Em inícios dos anos 80, foi desenvolvido pela Schering- Plough, o primeiro composto que inibia a secreção de ácido gástrico por este mecanismo em animais e humanos, denominado SCH2080 (Inatomi *et al.*, 2016). Esta imidazopiridina mostrou ser efetiva na inibição da secreção gástrica. A investigação do seu mecanismo de ação demonstrou que este composto apresentava uma enorme seletividade para se ligar aos locais onde o potássio se liga na bomba de prótons, competindo com ele. O SCH2080 apresentava um  $K_i$  de  $\sim 60$  nmol/l a um pH de 7,4 (pH fisiológico). O seu  $pK_a$  de 5,5 fazia com que este composto se acumulasse seletivamente apenas nas células parietais, onde o pH dos canalículos secretores é inferior a 5, em contraste com outros compartimentos como por exemplo, os lisossomas (Scott *et al.*, 2015). Contudo, o seu desenvolvimento clínico foi descontinuado porque a sua administração repetida causava hepatotoxicidade (Inatomi *et al.*, 2016; Otake *et al.*, 2016; Scott *et al.*, 2015).

Desta forma, foram desenvolvidos outros compostos derivados do SCH2080, com  $pK_a$ s semelhantes para assegurar a seletividade para as células parietais. Alguns deles entraram em ensaios clínicos, nomeadamente a imidazopiridina AZD0865 ou Linaprazan ( $pK_a$  de 6,1), a imidazonaftiridina Soraprazan, a pirimidina Revaprazan (Figura 6) (Inatomi *et al.*, 2016; Scott *et al.*, 2015).



**Figura 6.** Estruturas químicas dos P-CABs

Estudos realizados em voluntários humanos saudáveis com doses elevadas (0,8 a 1mg/kg) de Linaprazan, demonstraram que este composto inibia mais de 95% da secreção de ácido após uma hora da sua administração por via oral, tendo esta inibição persistido por mais de 15 horas (Sachs *et al.*, 2010). Contudo, apesar do rápido início de ação, a eficácia do Linaprazan com uma toma diária revelou ser equivalente à do

Esomeprazol e a sua inibição foi rapidamente reversível, resultando num fraco controlo do pH intragástrico durante o período da noite (Scott *et al.*, 2015). Além disso, o Linaprazan também aumentava as transaminases do fígado. Assim sendo, o seu desenvolvimento clínico foi descontinuado (Inatomi *et al.*, 2016).

O mesmo se verificou com o Revaprazan (Scott *et al.*, 2015). Um estudo comparou o Revaprazan com o Omeprazol na cicatrização de úlceras gástricas em pacientes sul coreanos. Foram aleatoriamente escolhidos 292 pacientes para um tratamento de 4 a 8 semanas, em que foi administrado Revaprazan a 200 mg e 20 mg de Omeprazol. Este estudo revelou taxas de cicatrização cumulativas semelhantes: 93% para o tratamento com Revaprazan e 89,6% para o tratamento com Omeprazol (Inatomi *et al.*, 2016).

Outro estudo demonstrou que a administração repetida de Revaprazan em adultos saudáveis alcançava rapidamente níveis de concentração plasmática elevados e possuía um rápido início de ação (Garnock-Jones, 2015). Verificaram-se também que os perfis de concentração-tempo e as características farmacocinéticas do Revaprazan, depois da administração repetida, no sétimo dia, eram semelhantes àsquelas observadas depois da primeira dose, no primeiro dia. O Revaprazan conseguiu aumentar o pH para valores superiores a 4 e manteve-o de forma dependente da dose. Em indivíduos que não tinham a *Helicobacter pylori*, a taxa de supressão ácida com o Revaprazan a 200 mg, foi de 28,1% no primeiro dia e de 34,2% no sétimo dia, indicando que este tem um fraco efeito de supressão ácida quando comparado com os IBP's (Hunt e Scarpignato, 2015; Inatomi *et al.*, 2016).

No entanto, o Revaprazan foi lançado na Coreia do Sul, em 2007, pela Companhia Yuhan para o tratamento da úlcera duodenal, úlcera gástrica e gastrite, estando também disponível na Índia (Hunt e Scarpignato, 2015; Inatomi *et al.*, 2016).

Ensaio clínico in vivo com o Soraprazan, em cães, evidenciaram uma superioridade deste, face ao Esomeprazol, em termos de início de ação, extensão e duração da elevação do pH (Simon *et al.*, 2007). No entanto, este composto revelou hepatotoxicidade e uma eficácia insuficiente (Scott *et al.*, 2016).

Apesar dos avanços com a descoberta desta classe de fármacos, e por causa das suas limitações, como por exemplo, a ligação à bomba  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase ser rapidamente revertida, conduzindo a uma redução da sua eficácia com uma administração diária e ainda devido à hepatotoxicidade revelada por alguns, levou à necessidade de continuar as investigações na tentativa de se encontrar o inibidor da secreção de ácido ideal (Garnock-Jones, 2015; Otake *et al.*, 2016; Scott *et al.*, 2015).

### 3.2. Descoberta do Vonoprazan

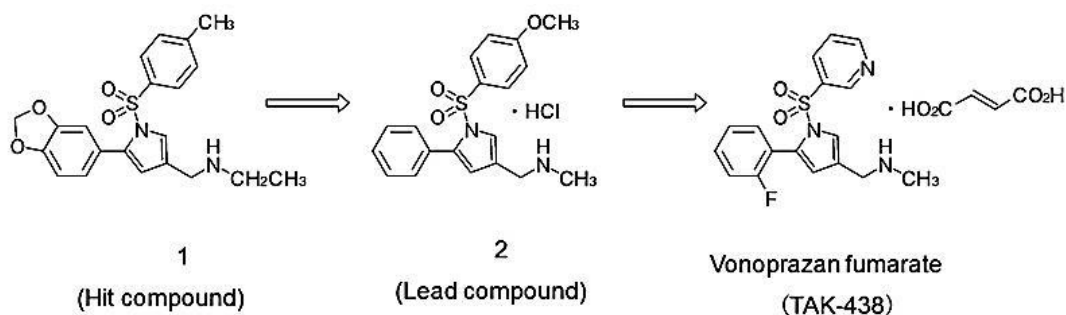
Com efeito, na Companhia Farmacêutica Takeda foi iniciada uma investigação exploratória com o objetivo de descobrir “o melhor/derradeiro inibidor da secreção ácida” que pudesse superar as limitações dos IBP’s e eliminasse problemas como a pouca eficácia e a hepatotoxicidade demonstrada pelos P-CABs desenvolvidos até à data (Otake *et al.*, 2016).

Foi identificado um derivado pirrólico com fraca atividade inibitória da bomba  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase, mas que era estável em condições ácidas. Este composto denominado por *Hit compound* possuía uma estrutura com uma elevada basicidade e baixo peso molecular em que o grupo sulfonilo estava situado na posição 1, o anel aromático estava na posição 5 e o grupo etil-amino-metil estava na posição 3 do anel pirrólico, podendo esta estrutura química ser facilmente transformada (Figura 7, composto 1) (Otake *et al.*, 2016).

Assim sendo, a partir do *Hit compound* foi desenvolvido o *Lead compound*, que era também um derivado pirrólico e que mostrou ter uma ação mais potente e prolongada que os IBP’s (Figura 7, composto 2) (Otake *et al.*, 2016).

Os estudos para a otimização do *Lead compound* conduziram à descoberta do TAK-438, mais tarde denominado de Vonoprazan (Figura 7, composto 3) (Otake *et al.*, 2016). O Vonoprazan possui uma estrutura química completamente diferente dos fármacos da sua classe, carecendo do anel imidazopiridina que poderia estar associado ao aumento das

transaminases no fígado e, conseqüente hepatotoxicidade observada nos outros P-CABs (Hori *et al.*, 2010; Sakurai *et al.*, 2015b). Em testes pré-clínicos, químicos, de produção e de controlo, o Vonoprazan exibiu um efeito inibitório da secreção ácida potente e contínuo e demonstrou propriedades físico-químicas e farmacocinéticas satisfatórias. Adicionalmente, o Vonoprazan não demonstrou hepatotoxicidade (Otake *et al.*, 2016).



**Figura 7.** Evolução da composição química até chegar ao Vonoprazan (Adaptado de Otake *et al.*, 2016).

Em 26 de Dezembro de 2014, os Ministros da Saúde, Trabalho e Assistência Social Japoneses aprovaram o Vonoprazan para o tratamento em pacientes adultos de doenças relacionadas com o excesso de secreção ácida, tais como: úlceras gástricas e duodenais, DRGE, associação terapêutica na erradicação da *Helicobacter pylori*, após uma ressecção endoscópica num estágio inicial de cancro gástrico e prevenção em terapias com doses baixas de aspirina e outros AINEs (Garnock-Jones, 2015). A aprovação foi garantida depois de realizados múltiplos ensaios clínicos de fase III que demonstraram uma relevante eficácia, segurança e tolerância favoráveis (Garnock-Jones, 2015; Otake *et al.*, 2016). Em Fevereiro de 2015, o Vonoprazan começou a ser comercializado no Japão (Echizen, 2016; Kagami *et al.*, 2016).

### 3.2.1. Características Químicas do Vonoprazan

À semelhança dos outros P-CABs, o Vonoprazan é muito estável em ambientes acídicos, como o do lúmen do estômago (pH ~1,2), mantendo essa estabilidade durante, pelo menos, 8 horas. Assim sendo, este fármaco também não requer revestimento entérico (Otake *et al.*, 2016). Para além disso, o Vonoprazan mostrou possuir um forte efeito inibitório da secreção de ácido gástrico também a um pH neutro (Ashida *et al.*, 2016; Otake *et al.*, 2016).

Num estudo que o comparava com o SCH28080 e o Lansoprazol, estes mostraram ser mais fracos em ambientes menos ácidos. Estudos também revelaram que o Vonoprazan exibe uma solubilidade satisfatória num amplo espectro de pH, confirmando também a sua rápida dissolução/desintegração dos comprimidos. Estes resultados sugeriram que o Vonoprazan possui um rápido início de ação e consegue exibir uma inibição da secreção gástrica contínua e constante no ambiente ácido dos canalículos secretores (Otake *et al.*, 2016).

O Vonoprazan é uma pirrolo-piridina com um carácter básico, cujo valor de pKa é de 9,4 (mais elevado quando comparado com os outros P-CABs, cujos valores de pKa são ~ 5 e também relativamente aos IBP's, cujos valores pKa são ~ 4) (Matsukawa *et al.*, 2016; Otake *et al.*, 2016; Scott *et al.*, 2015). Este alto valor de pKa faz com que o Vonoprazan privilegie a sua acumulação em locais mais acídicos face a outros locais. Associado a este facto, o Vonoprazan também demonstrou ter uma permeabilidade membranar satisfatória a um pH de 7,4 (pH fisiológico). No entanto, em pH mais baixos, como o pH dos canalículos secretores, essa permeabilidade não se confirma, uma vez que o Vonoprazan se encontra na sua forma protonada (ionizada). Ora, quando os compostos se encontram nesta forma, não conseguem permear tão facilmente como se estivessem na sua forma não-iónica (Inatomi *et al.*, 2016). Por conseguinte, as suas propriedades químicas e estruturais conferem-lhe uma grande seletividade para se deslocar e manter por um longo período nos canalículos secretores das células parietais (Otake *et al.*, 2016; Scott *et al.*, 2015).

### 3.2.2. Farmacodinâmica

Estudos *in vitro* determinaram que o Vonoprazan é altamente seletivo e competitivo com o potássio, na ligação à enzima gástrica  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase, apresentando um  $K_i$  de 10 nmol/l a um pH de 7 e uma concentração necessária para 50% de inibição (IC50) de 17-19 nmol/l (Garnock-Jones, 2015; Hori *et al.*, 2010; Scott *et al.*, 2015).

O patamar de inibição foi atingido em 200 segundos e apesar da sua ligação à  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase ser reversível, o Vonoprazan possui uma taxa de dissociação mais baixa do que outros P-CABs (com uma semi-vida de dissociação de 7,5 horas em 20 mmol/l cloreto de potássio a um pH de 7) (Garnock-Jones, 2015).

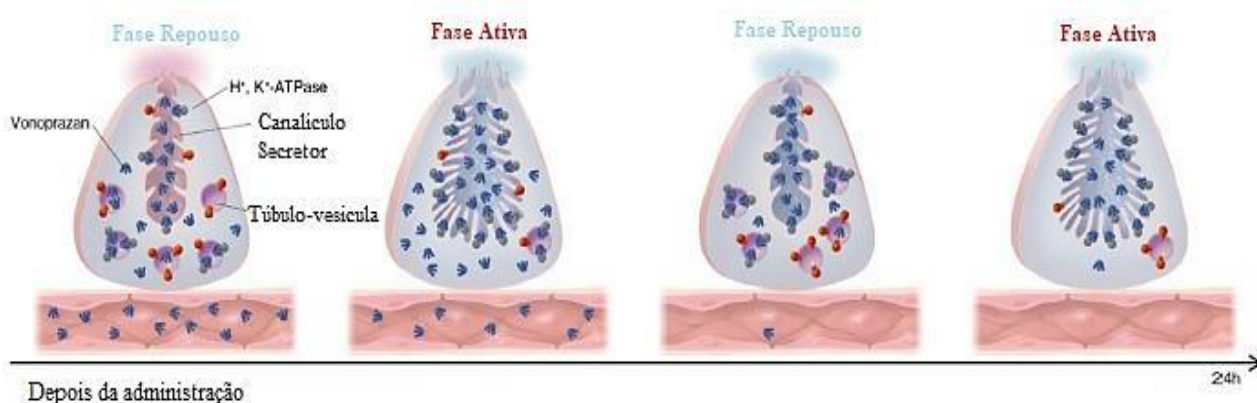
Os perfis de farmacodinâmica do Vonoprazan foram investigados em estudos de fase I, realizados em indivíduos saudáveis no Japão e no Reino Unido, que receberam cinco doses orais diferentes (10, 15, 20, 30, 40 mg) de Vonoprazan ou placebo, uma vez por dia, durante 7 dias consecutivos. Os efeitos farmacodinâmicos foram medidos através da monitorização contínua do pH intragástrico. No dia 1, o início de aumento do pH foi rápido e, em todos os níveis de dose, o pH intragástrico médio foi superior 4,0, durante 4 horas após a primeira dose (Echizen, 2016; Inatomi *et al.*, 2016). A concentração plasmática do fármaco atingiu o seu máximo, 1,5-2,0 horas após a administração, indicando que houve pouca diferença de tempo entre a elevação da concentração plasmática e o aumento do pH intragástrico. O efeito antissecretório persistiu por um período de 24 horas antes da próxima dose (Echizen, 2016).

Com a dose terapêutica recomendada de 20 mg, uma vez por dia, o índice de pH intragástrico acima de 4,0, durante 24 horas nos dias 1 e 7 foi, nos pacientes Japoneses, de 63 e 83%, respetivamente e de 63 e 85% em pacientes do Reino Unido. Estes resultados indicam que não existem diferenças significativas nos perfis farmacodinâmicos entre as duas populações. Registou-se também uma atenuação da queda noturna do pH intragástrico em indivíduos que receberam Vonoprazan face aos que receberam placebo, de forma dependente da dose. Além disso, não se verificou qualquer diminuição na resposta antissecretória durante a administração do medicamento ao longo de 7 dias consecutivos (Echizen, 2016).

### 3.2.2.1- Mecanismo de Ação

Por forma a manter um equilíbrio eletrolítico através do transporte bidirecional de iões, a bomba  $H^+$ ,  $K^+$ - ATPase é responsável pela troca de igual quantidade de iões  $H^+$  e  $K^+$ . Assim sendo, a disponibilidade de  $K^+$  é essencial para manter o funcionamento desta enzima (Echizen, 2016).

O Vonoprazan interfere com a ligação do  $K^+$ , ligando-se reversivelmente à bomba  $H^+$ ,  $K^+$ - ATPase e competindo com este ião, reduzindo assim a sua disponibilidade na enzima (Ashida *et al.*, 2016; Echizen, 2016; Scott *et al.*, 2016).



**Figura 8.** Quando o Vonoprazan atinge a célula parietal do estômago, ele migra do citoplasma desta para o ambiente mais ácido dos canalículos secretores através de transporte passivo. Neste ambiente fortemente ácido (pH ~1,2) o Vonoprazan encontra-se na sua forma protonada, sendo a sua permeabilidade membranar reduzida e, portanto, não consegue migrar para o citoplasma, o que faz com que fique retido por um longo período nos canalículos. O Vonoprazan inibe a secreção de  $H^+$  através da sua ligação não-covalente à bomba  $H^+$ ,  $K^+$ - ATPase, competindo com o  $K^+$  e também devido à sua taxa lenta de dissociação desta enzima. Como o Vonoprazan é resistente à decomposição pelo ácido, ele permanece nos canalículos secretores durante um longo período e continua a inibir a  $H^+$ ,  $K^+$ - ATPase até a estimulação da secreção ácida cessar. De seguida, a  $H^+$ ,  $K^+$ - ATPase volta para as túbulo-vesículas (Adaptado de Otake *et al.*, 2016).

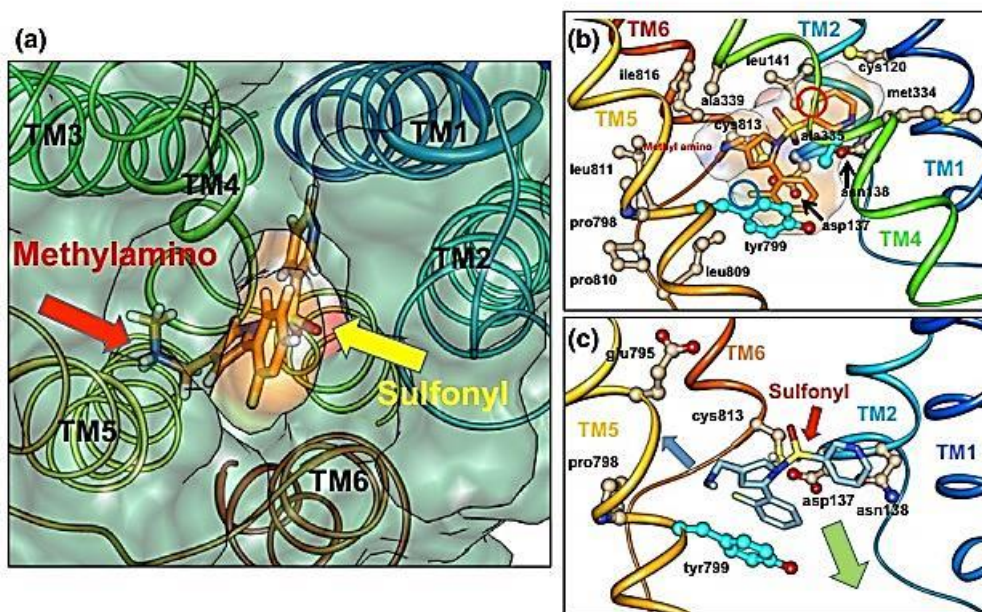
O Vonoprazan difunde-se por transporte passivo do citoplasma da célula parietal para os canalículos secretores, ficando, de imediato, na sua forma protonada, o que faz com que se acumule neste local, em altas concentrações. De seguida, a molécula de Vonoprazan

liga-se de forma não covalente à bomba de prótons  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase, competindo com o  $K^+$ , bloqueando desta forma a secreção de  $H^+$ . Com a permeabilidade membranar reduzida, o transporte passivo dos canalículos para ao citoplasma da célula parietal é inibido, ficando o Vonoprazan retido por um longo período dentro dos canalículos, na célula parietal. A taxa de dissociação do Vonoprazan da  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase é lenta, uma vez que este não é decomposto pelo ácido. Portanto, a ligação do Vonoprazan à  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase é mantida, mesmo após o estímulo da secreção cessar. A bomba  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase situada na membrana apical do canalículo secretor é novamente deslocada para as túbulo-vesículas na célula parietal, até nova estimulação. O mecanismo descrito é representado pelo esquema acima referido (Figura 8) (Otake *et al.*, 2016).

Um estudo recente com coelhos demonstrou que o Vonoprazan liga-se de igual forma às suas glândulas gástricas que estão em repouso e às que estão ativas, indicando que este se liga seletivamente à célula parietal, independente dos níveis de secreção ácida e da atividade ou inatividade da  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase. Estes resultados contrastam fortemente com os resultados obtidos com o Omeprazol, onde a ligação deste às células parietais das glândulas gástricas do coelho aumentou quando a secreção ácida foi estimulada e diminuiu com a inibição da secreção. Quer isto dizer que, a acumulação e a ativação de ácido são necessárias para a ação dos IBP's, mas não são necessárias para a ação do Vonoprazan (Inatomi *et al.*, 2016; Scott *et al.*, 2015). O início da inibição da secreção ácida é, portanto, tanto eficaz nas bombas ativas como em repouso e não muda com a administração de doses repetidas (Scott *et al.*, 2015).

### **3.2.2.2 - Interação Fármaco-Recetor**

O Vonoprazan liga-se seletivamente às células parietais, independentemente da secreção de ácido (Scott *et al.*, 2015).



**Figura 9.** (a) Superfícies do vestíbulo luminal (azul) e o Vonoprazan (vara, carbonos em laranja). O fármaco é proposto para caber na ranhura na parte inferior do vestíbulo, através do grupo metilamino (seta vermelha), no domínio TM5, do grupo sulfonilo (seta amarela) no domínio TM2, perto do início de TM6 e do anel de fluorfenilo entre TM5 e TM6. (b) Local de ligação proposto para Vonoprazan (superfície e vara com carbonos em laranja). O fármaco encaixa-se no circuito entre TM5 e TM6 (fitas de laranja claro e laranja escuro, respetivamente), em uma extremidade de TM1 (fita azul) e TM4 (fita verde). (c) O fármaco é orientado no espaço de ligação com o grupo metilamino ao lado de uma curva expandida em TM5 produzida por pro798 e ligação de hidrogénio ao carboneto de glu795 (seta azul). O grupo sulfonilo do Vonoprazan encontra-se localizado no domínio TM2 e próximo do TM6 e forma ligações de hidrogénio entre o S=O com o aminoácido cys813. Os aminoácidos asp137 e asn138 apresentam uma barreira eletrostática ao grupo sulfonilo (seta vermelha) do Vonoprazan para impedir o seu movimento em direção à extremidade aberta do vestíbulo (seta verde) (Adaptado de *Scott et al.*, 2015).

Os locais de ligação do Vonoprazan foram investigados com recurso a um modelo homólogo da enzima H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase (*Inatomi et al.*, 2016; *Scott et al.*, 2015).

O Vonoprazan acede ao seu local de ligação, na H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase, através de um amplo espaço de entrada delimitado pelos domínios TM1/TM2, TM4 e TM5/TM6. Após a entrada, o Vonoprazan fica retido no vestíbulo luminal. A cadeia lateral N-metilamino carregada positivamente encontra-se localizada no domínio TM5 formando uma ligação de hidrogénio com o aminoácido glu795 do recetor, no local de interação do ião K<sup>+</sup> com este aminoácido, competindo desta forma com o ião K<sup>+</sup> (*Inatomi et al.*, 2016). Por outro lado, o grupo sulfonilo do Vonoprazan encontra-se localizado no domínio TM2 e próximo do TM6, formando ligações de hidrogénio entre o S=O com o aminoácido cys813 conferindo-lhe especificidade, uma vez que os outros P-CABs não possuem na sua estrutura o grupo sulfonilo. Também a localização do anel pirrólico e do anel

fluorfenilo entre os aminoácidos tyr799, ala335, asp137 e asn138 orientam o grupo sulfonilo para o local de ligação com o aminoácido cys813 potencializando a interação fármaco-recetor (Scott *et al.*, 2015).

A saída do Vonoprazan do vestíbulo luminal é dificultada pela asp137 e asn138, no circuito entre TM1 e TM2, criando uma barreira eletrostática ao movimento do grupo sulfonilo do Vonoprazan (Matsukawa *et al.*, 2016; Scott *et al.*, 2015). Estas características de ligação podem explicar a sua dissociação muito lenta da bomba de prótons H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase e a sua ação mais eficaz e mais longa, em comparação com outros P-CABs (Inatomi *et al.*, 2016) (Figura 9).

### 3.2.3. Farmacocinética

Uma das vantagens do Vonoprazan, relativamente aos IBP's, é que não precisa de ser incluído numa formulação de revestimento entérico, uma vez que este não é decomposto pelo ácido e dissolve-se de imediato no estômago, quando administrado por via oral, deslocando-se de seguida para o intestino delgado onde é absorvido (Otake *et al.*, 2016).

Os estudos de farmacocinética do fármaco, após administração oral, foram realizados com homens saudáveis no Japão e no Reino Unido. Os resultados mostraram que o Vonoprazan é rapidamente absorvido. Após doses orais únicas do fármaco de 10, 15, 20, 30 e 40 mg, em condições de jejum, a concentração plasmática máxima aumentou de aproximadamente 10 a 60 ng/ml de forma proporcional à dose, em ambas as populações estudadas, atingindo o pico de concentração plasmática máxima após 1,5-2,0 horas (Echizen, 2016).

A biodisponibilidade oral do Vonoprazan em seres humanos ainda permanece desconhecida porque não foi realizado nenhum estudo farmacocinético intravenoso. No entanto, um estudo de balanço de massa realizado em indivíduos saudáveis, após uma única dose oral de 15 mg de <sup>14</sup>C-Vonoprazan, demonstrou que 67 e 31% dos metabolitos foram recuperados 168 horas após a administração da dose, em urina e fezes, respetivamente. Além disso, a quantidade de fármaco que não sofreu qualquer

alteração, recuperado na urina e nas fezes, representava apenas 8 e 1%, respectivamente, da radioatividade total administrada. Estes dados sugerem que a absorção intestinal do fármaco é superior a 67% e que este sofre uma extensa metabolização. Como a biodisponibilidade oral do Vonoprazan ainda permanece desconhecida, não está claro se o medicamento está sujeito a um efeito de 1ª passagem substancial, quer no fígado, quer no intestino, ou na sua combinação, em seres humanos (Echizen, 2016).

Num estudo realizado, a um grupo de 12 indivíduos saudáveis foi administrada uma dose de 20 mg de Vonoprazan antes do pequeno-almoço (em jejum). Repetiu-se a experiência passados 7 dias (período *washout*) com esse mesmo grupo e a mesma dose mas, agora, tomada depois do pequeno-almoço; os resultados obtidos demonstraram, em ambas as situações, que a supressão por 24 horas da secreção ácida feita pelo Vonoprazan não é afetada pela ingestão de alimentos (Echizen, 2016; Inatomi *et al.*, 2016; Otake *et al.*, 2016; Sakurai *et al.*, 2015a).

Outro estudo revelou que o Vonoprazan, administrado em jejum, distribui-se extensivamente nos tecidos, com um volume de distribuição de 1050 litros, após uma dose oral de 20 mg (Echizen, 2016). Sendo uma base com pKa de 9,4, estável e protonado em condições ácidas, este fármaco concentra-se maioritariamente nos canalículos secretores das células gástricas parietais (Garnock-Jones, 2015).

A ligação do Vonoprazan às proteínas plasmáticas é de 80% em indivíduos saudáveis (Echizen, 2016).

O tempo de semi-vida plasmática de uma dose diária de 20 mg é de aproximadamente 7,7 horas em adultos saudáveis, sendo superior à semi-vida dos IBP's (60-90 minutos) (Echizen, 2016; Kagami *et al.*, 2016).

Estudos *in vitro* com microssomas de fígado humano, para investigar o metabolismo do Vonoprazan, revelaram que ele é principalmente metabolizado pelo CYP3A4 e, parcialmente metabolizado pelos CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 e pelo SULT2A1 (Echizen, 2016; Kagami *et al.*, 2016). O polimorfismo genético do CYP2C19 pode influenciar o metabolismo do fármaco, mas apenas numa extensão clinicamente

insignificante (15-29%), de acordo com o estudo farmacocinético populacional realizado em pacientes japoneses (Echizen, 2016; Otake *et al.*, 2016). Estes resultados indicam que há uma menor variabilidade entre os pacientes que se medicam com o Vonoprazan (Scott *et al.*, 2015).

#### **3.2.4. Posologia Recomendada**

O Vonoprazan é administrado por via oral, sendo que a dosagem e a duração do tratamento dependem da prescrição médica. Em pacientes com úlcera gástrica ou duodenal, a dosagem usual é de 20 mg uma vez por dia, durante 8 ou 6 semanas. Para a prevenção da recorrência da úlcera gástrica ou duodenal, durante um tratamento com baixa dose de aspirina ou uso de outro AINE, a dosagem diária usual é de 10 mg. Em pacientes com DRGE, a dosagem habitual é de 20 mg, uma vez por dia, durante 4 semanas de tratamento; se esta dosagem não for suficiente, a administração pode ser prolongada por 8 semanas. Como prevenção secundária da DRGE, a dosagem recomendada é de 10 mg, uma vez por dia. Quando associado à terapêutica para a erradicação da *Helicobacter pylori*, a dosagem mais comum é de 20 mg, duas vezes ao dia, em combinação com Amoxicilina e Claritromicina (Echizen, 2016; Garnock-Jones, 2015; Kagami *et al.*, 2016).

#### **3.2.5. Reações Adversas/ Segurança**

O Vonoprazan foi bem tolerado em ensaios clínicos. A maioria das reações adversas foi de severidade leve (Echizen, 2016; Garnock-Jones, 2015).

Em estudos pré-clínicos, dos 2271 pacientes que receberam 10 ou 20 mg deste fármaco para o tratamento de distúrbios relacionados com o excesso da secreção de ácido, 186 (8,2%) desenvolveram reações adversas. Entre os eventos clínicos relatados, os

sintomas gastrointestinais de obstipação (3,3%), diarreia (0,7%) e flatulência (0,4%) foram os três sintomas mais frequentes (Echizen, 2016).

Num estudo clínico de fase III com pacientes que sofriam de esofagite erosiva, realizado no Japão, a incidência de reações adversas durante 8 semanas de tratamento foi de 22,2% com o Vonoprazan de 20 mg, por dia e de 22,3% para o tratamento com Lansoprazol 30 mg, por dia. O sintoma mais comum relatado foi a nasofaringite (3,4 versus 4,0%, respetivamente) (Garnock-Jones, 2015; Inatomi *et al.*, 2016). Foi também observado um aumento de gastrina e pepsinogénio durante o tratamento, o qual se atribui à eficaz inibição da secreção gástrica do Vonoprazan (Ashida *et al.*, 2015; Inatomi *et al.*, 2016).

É, igualmente, importante referir que não foi observado um aumento significativo das transaminases do fígado e, portanto, não foi relatada qualquer hepatotoxicidade, muito provavelmente por causa da sua estrutura química diferente face aos outros P-CABs (Echizen, 2016; Inatomi *et al.*, 2016).

## **IV. Ensaios Clínicos**

### **4.1. Comparação do Vonoprazan com a terapêutica convencional, na erradicação da *Helicobacter pylori***

A infeção pela bactéria Gram-negativa *Helicobacter pylori* é muito comum no Mundo. A sua prevalência é de mais de 80% em pessoas com idade inferior a 50 anos, nos países em desenvolvimento; contudo, nos países desenvolvidos, atinge cerca de 10% de indivíduos na faixa etária entre 18-30 anos e afeta mais de 50% dos indivíduos com idade superior a 60 anos (Nguyen Winn e Tahan, 2016).

O tratamento de 1ª linha para a erradicação desta bactéria consiste na tripla associação de um IBP com Claritromicina e Amoxicilina e a terapêutica de 2ª linha é semelhante,

substituindo apenas a Claritromicina por Metronidazol (Echizen, 2016; Shichijo *et al.*, 2016).

No começo do século, os índices de erradicação num tratamento de 1ª linha eram de aproximadamente 80% e de 90% no tratamento de 2ª linha. No entanto, estes números decresceram com o aumento da resistência aos antibióticos, como a Claritromicina, por exemplo, devido ao uso constante de Macrólidos em doenças respiratórias. Como consequência, a taxa de erradicação diminuiu para menos de 70% para a terapêutica de 1ª linha (Shichijo *et al.*, 2016).

Quanto à eficácia do Vonoprazan na erradicação de *Helicobacter pylori*, foi realizado um estudo multicêntrico de fase III, randomizado e duplo-cego, em pacientes japoneses com a infecção ativa. Neste estudo participaram 650 indivíduos que receberam Vonoprazan 20 mg (duas vezes por dia) ou Lansoprazol 30 mg (duas vezes por dia) em combinação com Amoxicilina 750 mg (duas vezes ao dia) e Claritromicina 200 mg ou 400 mg (duas vezes ao dia) durante 7 dias. A erradicação da *Helicobacter pylori* foi avaliada pelo teste respiratório com <sup>13</sup>C-ureia, 4 semanas após a conclusão da terapêutica. Os resultados demonstraram que as taxas de erradicação do Vonoprazan e do Lansoprazol foram de 92,6 e 75,9%, respectivamente, indicando superioridade do Vonoprazan comparativamente com o Lansoprazol (Echizen, 2016; Murakami *et al.*, 2016; Nguyen Winn e Tahan, 2016).

Neste estudo, os primeiros 50 indivíduos a quem a terapêutica de 1ª linha falhou, receberam durante 7 dias, 250 mg de Metronidazol em substituição de 750 mg de Amoxicilina, o que resultou numa taxa de erradicação de 82% no grupo que recebia Vonoprazan, face a 40% no grupo que recebia Lansoprazol (Murakami *et al.*, 2016; Nguyen Winn e Tahan, 2016).

Desta forma, verificou-se uma eficácia superior do Vonoprazan em contraste com o Lansoprazol na terapêutica de 1ª linha e, assistiu-se também a uma diferença significativa em indivíduos com resistência à Claritromicina (Murakami *et al.*, 2016; Nguyen Winn e Tahan, 2016).

Ambas as terapias triplas com Vonoprazan foram seguras e bem toleradas neste estudo (Murakami *et al.*, 2016).

#### **4.2. Comparação do Vonoprazan com o Lansoprazol, no tratamento de DRGE**

Um estudo multicêntrico de fase III, randomizado e duplo-cego, foi conduzido para avaliar a eficácia e a segurança do Vonoprazan (20 mg, uma vez ao dia) em comparação com o Lansoprazol (30 mg, uma vez ao dia) em pacientes japoneses com esofagite de refluxo endoscopicamente diagnosticada (Echizen, 2016).

Foram recrutados 207 e 202 pacientes para o estudo com Vonoprazan e Lansoprazol, respetivamente, sendo que a cura era confirmada através de uma endoscopia realizada 2, 4 e 8 semanas após o início do tratamento (Echizen, 2016).

A análise dos subgrupos mostrou que a taxa de pacientes com DRGE curada era geralmente maior no grupo do Vonoprazan (na 2<sup>a</sup>, 4<sup>a</sup> e 8<sup>a</sup> semanas) e, principalmente, em indivíduos com casos mais severos de esofagite erosiva e em indivíduos com metabolismo rápido do CYP2C19 (Ashida *et al.*, 2016).

Na 2<sup>a</sup> semana, a endoscopia revelou uma percentagem de cura de 90,7% e 81,9%, para o Vonoprazan e Lansoprazol, respetivamente. Estes resultados prendem-se com o facto do Vonoprazan apresentar um efeito clínico mais forte e mais rápido, que provavelmente resulta da sua rápida e forte supressão da secreção de ácido gástrico, logo no início do tratamento. Na 4<sup>a</sup> semana, o Vonoprazan também produziu uma cicatrização ligeiramente mais rápida que o Lansoprazol, sendo as taxas de 96,6% e 92,5% respetivamente (Ashida *et al.*, 2016). O mesmo se verificou na 8<sup>a</sup> semana, com resultados de 99,0% e 95,5% para o Vonoprazan e Lansoprazol, respetivamente (Ashida *et al.*, 2016; Echizen, 2016).

Dos 409 indivíduos que participaram no estudo, 401 completaram o estudo de comparação e 305 entraram no estudo de manutenção a longo prazo, com o objetivo de

investigar a segurança e eficácia do Vonoprazan a 10 ou 20 mg como terapêutica de manutenção, durante 52 semanas. No estudo de manutenção a longo prazo, houve poucas recorrências (<10%) de esofagite erosiva em ambos os grupos de pacientes tratados com Vonoprazan, sendo que no grupo em que eram administradas doses de 10 mg, o índice de recidivas foi de 6,0% na 24<sup>a</sup> semana e 9,4% na 52<sup>a</sup> semana e, no grupo em que eram dadas doses de 20 mg, o índice foi de 4,1% na 24<sup>a</sup> semana e 9,0% na 52<sup>a</sup> semana (Ashida *et al.*, 2016).

Os resultados revelaram a não inferioridade do Vonoprazan em comparação com o Lansoprazol ao nível da cicatrização da esofagite erosiva. Além disso, foi também observada uma boa tolerância e efetividade do Vonoprazan, durante o tratamento de manutenção a longo prazo (Ashida *et al.*, 2016; Echizen, 2016).

### **4.3. Comparação do Vonoprazan com o Lansoprazol em pacientes com úlceras gástricas e duodenais**

Foram conduzidos, em paralelo, dois estudos clínicos de fase III, randomizados e duplamente-cegos, com 2 grupos de pacientes japoneses: um com indivíduos com úlcera gástrica e outro com indivíduos com úlcera duodenal, confirmados por endoscopia (Miwa *et al.*, 2017).

Relativamente ao estudo com indivíduos com úlcera gástrica, foram destacados 482 pacientes para receberem doses de Vonoprazan e Lansoprazol a 20 e 30 mg, respetivamente, uma vez por dia, por via oral, durante 8 semanas (Echizen, 2016; Miwa *et al.*, 2017).

Os resultados demonstraram que o índice de cura na 8<sup>a</sup> semana, confirmada endoscopicamente, foi idêntico nos pacientes a quem foi administrado o Vonoprazan (93,5% de indivíduos curados) e nos pacientes que receberam o Lansoprazol (93,8% de indivíduos curados), indicando uma não inferioridade do Vonoprazan em comparação com o Lansoprazol (Echizen, 2016; Miwa *et al.*, 2017).

À semelhança dos resultados da 8ª semana, a taxa de pacientes curados, na 2ª e 4ª semanas, foi idêntica entre os grupos que receberam Vonoprazan e Lansoprazol. Na 2ª semana, as proporções de pacientes curados foram 29,9% e 32,4% e na 4ª semana, foram 73,2% e 75,6% nos grupos Vonoprazan e Lansoprazol, respetivamente (Miwa *et al.*, 2017).

Relativamente ao estudo com indivíduos com úlcera duodenal, foram recrutados 372 pacientes japoneses para receber Vonoprazan e Lansoprazol a 20 e 30 mg, respetivamente, uma vez por dia, durante 6 semanas (Miwa *et al.*, 2017).

Os resultados demonstraram que a taxa de cicatrização, confirmada por endoscopia, observada na 6ª semana, era de 95,5% nos pacientes que receberam Vonoprazan e de 98,3% nos que receberam Lansoprazol (Echizen, 2016; Miwa *et al.*, 2017).

Foram observadas taxas de cura de úlcera duodenal idênticas para os dois grupos (Vonoprazan e Lansoprazol). Na 2ª semana, a percentagem de pacientes curados foi de 66,3% e 63,9% e na 4ª semana, foi de 93,8% e 94,4% nos grupos que receberam Vonoprazan e Lansoprazol, respetivamente. Não foi confirmada a não inferioridade do Vonoprazan em comparação com o Lansoprazol (Miwa *et al.*, 2017).

O Vonoprazan 20 mg tem um perfil de tolerabilidade semelhante ao Lansoprazol 30 mg e não é inferior em relação à cicatrização de úlceras gástricas. Embora não tenha sido observada uma não inferioridade face ao Lansoprazol 30 mg, em relação à proporção de pacientes com úlcera duodenal curada, mais de 95% dos pacientes ficaram curados, o que sugere que o Vonoprazan pode ser um tratamento efetivo em pacientes com esta patologia (Miwa *et al.*, 2017).

O Vonoprazan oferece assim uma nova opção de tratamento nas úlceras (Miwa *et al.*, 2017).

#### **4.3.1. Comparação em pacientes que fazem tratamento com doses baixas de Aspirina**

Um estudo de fase III, aleatório e duplamente-cego, foi realizado para avaliar a eficácia do Vonoprazan (10 ou 20 mg, uma vez ao dia, por via oral) em comparação com o Lansoprazol (15 mg, uma vez por dia, por via oral) para a prevenção secundária de úlceras pépticas em pacientes japoneses com um historial de úlcera péptica e que necessitavam de uma dose baixa de aspirina (81-324 mg por dia) para a prevenção de doenças tromboembólicas (Echizen, 2016).

Durante 24 semanas, 404 pacientes receberam, uma vez por dia, doses baixas (10 mg) e altas (20 mg) de Vonoprazan e 217 pacientes receberam 15 mg de Lansoprazol. Os resultados mostraram que as taxas de recidiva da úlcera péptica naqueles que receberam doses baixas e altas de Vonoprazan (0,5% e 1,5%, respetivamente) apresentaram-se mais baixas relativamente à taxa do Lansoprazol (2,8%) (Echizen, 2016; Garnock-Jones, 2015).

Desta forma, as doses baixas e altas de Vonoprazan foram consideradas tão efetivas e seguras quanto a dose de Lansoprazol administrada (Echizen, 2016).

Com base nestes dados, 10 mg de Vonoprazan foram aprovados para uso clínico na prevenção da recorrência da úlcera gástrica ou duodenal, durante um tratamento com baixa dose de aspirina (Echizen, 2016).

#### **4.3.2. Comparação em pacientes que necessitam de AINEs**

Outro estudo de fase III foi conduzido com um protocolo similar para avaliação da eficácia do Vonoprazan comparativamente com o Lansoprazol, para a prevenção secundária de úlceras gastroduodenais em pacientes japoneses, com um histórico de úlcera péptica, que necessitavam de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides para controlo da dor de artrite reumatoide, osteoartrite e outras doenças ortopédicas (Echizen, 2016).

Este estudo contou com a participação de 218 e 212 pacientes que foram alocados para receber doses baixas e altas (10 e 20 mg, respectivamente) de Vonoprazan e 210 pacientes foram recrutados para receber 15 mg de Lansoprazol, tendo sido esta experiência clínica monitorizada durante 24 semanas (Echizen, 2016).

Os resultados mostraram que as taxas de recidiva da úlcera péptica naqueles que receberam doses baixas e elevadas de Vonoprazan (3,3 e 3,4%, respectivamente) apresentaram-se menores do que os que receberam Lansoprazol (5,5%) (Echizen, 2016; Garnock-Jones, 2015).

Assim sendo, verificou-se uma não inferioridade do Vonoprazan relativamente ao Lansoprazol em pacientes com um historial de úlcera péptica e que necessitam de uma terapêutica a longo prazo com AINEs (Echizen, 2016).

## V. Conclusão

Num olhar mais atento para o mercado da indústria farmacêutica, facilmente se percebe que os IBP's são uma fórmula de sucesso que gera biliões de euros todos os anos. Só em Portugal, em 2016, foram vendidas 7 milhões de embalagens de IBP's, o que representa um crescimento de 30% em relação às embalagens vendidas em 2010 (Infarmed, 2017). A facilidade de acesso e o preço acessível têm contribuído para esta tendência continuar a crescer.

Assim sendo, é compreensível a busca incessante, por parte da indústria farmacêutica, de novas e inovadoras fórmulas, uma vez que há mercado.

Nesta lógica de mercado, os P-CABs foram descobertos e o Vonoprazan é o fármaco desta classe que merece um maior destaque, na medida em que goza de uma estrutura melhorada que, por conseguinte, lhe confere uma maior eficácia face aos outros. De realçar o seu pKa mais elevado que faz com que este fármaco privilegie a sua acumulação em locais mais acídicos como os canalículos secretores da célula parietal, onde tem lugar a bomba de prótons gástrica  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase, que é o seu alvo. Também o facto de possuir um grupo sulfonilo, confere-lhe uma maior especificidade e potencializa a interação fármaco-recetor, o que leva a uma dissociação muito lenta da  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase, ou seja, o tempo de retenção na mucosa gástrica é mais prolongado.

Na maioria dos ensaios clínicos, a eficácia do Vonoprazan parece em grande parte não inferior ao Lansoprazol.

Contudo, de referir que o Vonoprazan pode apresentar algumas vantagens em relação aos IBP's em termos de perfil farmacocinético, nomeadamente, o início de ação mais rápido, a supressão duradoura de ácido gástrico, especialmente durante a noite e uma influência insignificante do polimorfismo CYP2C19, quando exposto ao fármaco. Esta última poderá ter uma maior relevância para os pacientes Asiáticos, uma vez o gene CYP2C19 está mutado em aproximadamente 80% dos Asiáticos que possuem o genótipo RM e em apenas cerca de 3% dos Caucasianos. Esta poderá ser uma

explicação para o facto do Vonoprazan ter sido desenvolvido por uma companhia farmacêutica Japonesa e estar apenas aprovado no Japão.

No que concerne ao perfil de farmacodinâmica, o Vonoprazan pode ser preferido aos IBP's como terapia de manutenção para esofagite de refluxo e para a erradicação da *Helicobacter pylori*, devido ao seu efeito anti-secretor mais forte quando comparado com estes. Para além disso, o Vonoprazan também se diferencia dos IBP's devido às suas características químicas (como a estabilidade satisfatória em condições acídicas e neutras, o que faz com que não necessite de revestimento entérico e beneficia de facilidade em permear as membranas) e por a sua ação ser independente do estado secretor da célula parietal e da presença ou não de alimentos.

Apesar dos perfis de segurança e tolerabilidade do Vonoprazan não terem revelado efeitos adversos de maior severidade, não deixa de ser necessária uma contínua ação farmacovigilante, uma vez que se trata de um fármaco muito recente e cujo alvo é a  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase, ou seja, o mesmo alvo dos IBP's e, portanto, poderão advir a longo prazo efeitos adversos semelhantes.

De salientar, o facto deste fármaco atingir rapidamente os níveis plasmáticos terapêuticos e fornecer uma inibição quase completa da secreção de ácido gástrico a partir da primeira dose, mantendo-se essa inibição por 24 horas ou mais, o que faz dele uma boa escolha para o tratamento de doenças relacionadas com o excesso de ácido no estômago.

## VI. Bibliografia

Ashida, K. *et al.* (2016). Randomised clinical trial: vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the healing of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 43, pp. 240-251.

Ashida, K. *et al.* (2015). Randomised clinical trial: a dose-ranging study of vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the treatment of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 42, pp. 685-695.

Caple, C. *et al.* (2016). Peptic Ulcer Disease. *Cinahl Information System*, August, pp. 1-4.

Echizen, H. (2016). The First-in-Class Potassium-Competitive Acid Blocker, Vonoprazan Fumarate: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations. *Clin Pharmacokinet*, 55, pp. 409-418.

Garnock-Jones, K. P. (2015). Vonoprazan: first global approval. *Drugs*, 75, pp. 439-443.

Gedda, K. *et al.* (1995). Turnover of the gastric H<sup>+</sup>,K(+)adenosine triphosphatase alpha subunit and its effect on inhibition of rat gastric acid secretion. *Gastroenterology*, 109, pp. 1134-1141.

Herrmann, M. *et al.* (2007). Systematic expression profiling of the gastric H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase in human tissue. *Scand J Gastroenterol*, 42, pp. 1275-1288.

Hori, Y. *et al.* (2010). 1-[5-(2-Fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine monofumarate (TAK-438), a novel and potent potassium-competitive acid blocker for the treatment of acid-related diseases. *J Pharmacol Exp Ther*, 335, pp. 231-238.

Howden, C. W. *et al.* (2009). Control of 24-hour intragastric acidity with morning dosing of immediate-release and delayed-release proton pump inhibitors in patients with GERD. *J Clin Gastroenterol*, 43, pp. 323-326.

Hunt, R. H. e Scarpignato, C. (2015). Potassium-Competitive Acid Blockers (P-CABs): Are They Finally Ready for Prime Time in Acid-Related Disease?. *Clin Transl Gastroenterol*, 6, pp. e119.

Inatomi, N. *et al.* (2016). Potassium-competitive acid blockers: Advanced therapeutic option for acid-related diseases. *Pharmacol Ther*, 168, pp. 12-22.

Infarmed. (2017). *Inibidores da Bomba de Prótons* [Em linha]. Disponível em: <<http://www.infarmed.pt/documents/15786/1909769/Inibidores+da+Bomba+de+Prot%C3%B5es/fe44c351-515c-4ab4-a437-689f2f8c1aae>>. [Consultado em 6 de Setembro 2017].

Kagami, T. *et al.* (2016). Potent acid inhibition by vonoprazan in comparison with esomeprazole, with reference to CYP2C19 genotype. *Aliment Pharmacol Ther*, 43, pp. 1048-1059.

Lundell, L. (2015). The physiological background behind and course of development of the first proton pump inhibitor. *Scand J Gastroenterol*, 50, pp. 680-684.

Matos, L. e Figueiredo, P. N. (2013). *Gastroenterologia Fundamental*. Lisboa, LIDEL.

Matsukawa, J. *et al.* (2016). Radiographic Localization Study of a Novel Potassium-Competitive Acid Blocker, Vonoprazan, in the Rat Gastric Mucosa. *Dig Dis Sci*, 61, pp. 1888-1894.

Miwa, H. *et al.* (2017). 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. *Aliment Pharmacol Ther*, 45, pp. 240-252.

Mossner, J. (2016). The Indications, Applications, and Risks of Proton Pump Inhibitors. *Dtsch Arztebl Int*, 113, pp. 477-483.

Murakami, K. *et al.* (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. *Gut*, 65, pp. 1439-1446.

Nguyen Winn, J. e Tahan, V. (2016). In a world of increasing resistance emerges a hope to eradicate *Helicobacter pylori*: Vonoprazan. *Turk J Gastroenterol*, 27, pp. 296-297.

Otake, K. *et al.* (2016). Characteristics of the Novel Potassium-Competitive Acid Blocker Vonoprazan Fumarate (TAK-438). *Adv Ther*, 33, pp. 1140-1157.

Pruitt, B. (2016). Asthma and Gastroesophageal Reflux Disease. *RT: The Journal for Respiratory Care Practitioners*, 29, pp. 22.

Rang, H. P. *et al.* (2016). *Pharmacology*. London, Elsevier Churchill Livingstone.

Sachs, G. *et al.* (2010). Novel approaches to inhibition of gastric acid secretion. *Curr Gastroenterol Rep*, 12, pp. 437-447.

Sakurai, Y. *et al.* (2015a). 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. *Aliment Pharmacol Ther*, 42, pp. 719-730.

Sakurai, Y. *et al.* (2015b). Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single Rising TAK-438 (Vonoprazan) Doses in Healthy Male Japanese/non-Japanese Subjects. *Clin Transl Gastroenterol*, 6, pp. e94.

Scarpignato, C. *et al.* (2016). Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med*, 14, pp. 179.

Schub, T. *et al.* (2016). Peptic Ulcer: an Overview. *Cinahl Information System*, June, pp. 1-3.

Scott, D. R. *et al.* (2016). Vonoprazan: MarKed Competition for PPIs?. *Dig Dis Sci*, 61 pp. 1783-1784.

Scott, D. R. *et al.* (2015). The binding selectivity of vonoprazan (TAK-438) to the gastric H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> - ATPase. *Aliment Pharmacol Ther*, 42, pp. 1315-1326.

Seeley, R. R., Stephens, T. D. e Tate, P. (2011). *Anatomia e Fisiologia*. Loures, Lusociência.

Shichijo, S. *et al.* (2016). Vonoprazan versus conventional proton pump inhibitor-based triple therapy as first-line treatment against *Helicobacter pylori*: A multicenter retrospective study in clinical practice. *J Dig Dis*, 17, pp. 670-675.

Shin, J. M. *et al.* (2011). Characterization of a novel potassium-competitive acid blocker of the gastric H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPase, 1-[5-(2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamin e monofumarate (TAK-438). *J Pharmacol Exp Ther*, 339, pp. 412-420.

Simon, W. A. *et al.* (2007). Soraprazan: setting new standards in inhibition of gastric acid secretion. *J Pharmacol Exp Ther*, 321, pp. 866-874.

Solecki, M. *et al.* (2015). What's new about symptomatic reflux disease. *Polish Journal of Public Health*, 125, pp. 17.

Vakil, N. (2010). Disease definition, clinical manifestations, epidemiology and natural history of GERD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 24, pp. 759-764.

Vakil, N. (2012). Prescribing proton pump inhibitors: is it time to pause and rethink?. *Drugs*, 72, pp. 437-445.

Vakil, N. *et al.* (2006). The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*, 101, pp. 1900-1920.

Vakily, M. *et al.* (2009). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a known active PPI with a novel Dual Delayed Release technology, dexlansoprazole MR: a combined analysis of randomized controlled clinical trials. *Curr Med Res Opin*, 25, pp. 627-638.