



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

LEONARDO JOSÉ PELOSO

BIODISPONIBILIDADE PLASMÁTICA DE TACROLIMO EM
RATOS PRÉ-TRATADOS COM OMEPRAZOL: SUA
PRESCRIÇÃO É REALMENTE NECESSÁRIA?

UBERLÂNDIA, MG
2020

LEONARDO JOSÉ PELOSO

BIODISPONIBILIDADE PLASMÁTICA DE TACROLIMO EM
RATOS PRÉ-TRATADOS COM OMEPRAZOL: SUA
PRESCRIÇÃO É REALMENTE NECESSÁRIA?

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Dr. Anderson Luiz-Ferreira

UBERLÂNDIA, MG
2020

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

P392 Peloso, Leonardo José, 1965-
2020 Biodisponibilidade plasmática de tacrolimo em ratos pré-tratados com omeprazol: [recurso eletrônico] : sua prescrição é realmente necessária? / Leonardo José Peloso. - 2020.

Orientador: Anderson Luiz-Ferreira.
Coorientador: Sebastião Rodrigues Ferreira Filho.
Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Pós-graduação em Ciências da Saúde.
Modo de acesso: Internet.
Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.te.2019.2586>
Inclui bibliografia.
Inclui ilustrações.

1. Ciências médicas. I. Luiz-Ferreira, Anderson ,1980-, (Orient.). II. Ferreira Filho, Sebastião Rodrigues ,1952-, (Coorient.). III. Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 61

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:
Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Tese de Doutorado Nº 006/PPCSA				
Data:	18.05.2020	Hora de início:	09:00h	Hora de encerramento:	13:00h
Matrícula do Discente:	11513CSD011				
Nome do Discente:	Leonardo José Peloso				
Título do Trabalho:	BIODISPONIBILIDADE PLASMÁTICA DE TACROLIMO EM RATOS PRÉ- TRATADOS COM OMEPRAZOL: SUA PRESCRIÇÃO É REALMENTE NECESSÁRIA?				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	3: Fisiopatologia das doenças e agravos à saúde				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Relação entre Sistema Nervoso Entérico e sistema imune em patologias do trato digestivo				

Reuniu-se em web conferência pela plataforma Mconf-RNP, em conformidade com a PORTARIA Nº 36, DE 19 DE MARÇO DE 2020 da COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR - CAPES, pela Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Luís Paulo Bognoni Manzo (UNICAMP), Alex Miranda Rodrigues (IMEPAC), Luiz Carlos Marques de Oliveira (UFU), Reginaldo dos Santos Pedroso (UFU) e Anderson Luiz Ferreira (UFG) orientador do candidato.

Iniciando os trabalhos o presidente da mesa, Dr. Anderson Luiz Ferreira, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato, agradeceu a presença do público, e concedeu ao Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovado.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.

Documento assinado eletronicamente por **Reginaldo dos Santos Pedroso, Professor(a) do Ensino**



Básico, Técnico e Tecnológico, em 29/05/2020, às 16:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **ANDERSON LUIZ FERREIRA, Usuário Externo**, em 29/05/2020, às 16:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **luís paulo bognoni manzo, Usuário Externo**, em 29/05/2020, às 17:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luiz Carlos Marques de Oliveira, Membro de Comissão**, em 01/06/2020, às 02:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Alex Miranda Rodrigues, Usuário Externo**, em 04/06/2020, às 08:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2062981** e o código CRC **F256AA92**.

...os prudentes se coroam de conhecimento.

— PROVÉRBIOS 14:18

Quanto melhor é adquirir a sabedoria do que o ouro!

— PROVÉRBIOS 16:16

Mais poder tem o sábio do que o forte, e o homem de conhecimento, mais do que o robusto.

— PROVÉRBIOS 24:5

... a ciência é um ornato de ouro.

— ECLESIAÍSTICO 21:24

A meus pais: Antonio e Maria Aparecida.

A meus irmãos: Luiz Antonio, Maria de Fátima, Marcelo, Liliane, Fernando e Adriano.

A meus afilhados: Samara, Theo Vitor e Victor Hugo.

A minha esposa: Cláudia

A meus filhos: Augusto Miguel e Pedro Henrique — por todo amor, apoio e incentivo incondicional.

Cada etapa da minha vida é uma conquista nossa.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por orquestrar de maneira tão perfeita todos os detalhes deste maravilhoso universo e ter solucionado todos os problemas ocorridos.

A meus Pais, Antonio (Tuniquinho) e Maria Aparecida (dona Aparecida), que me ensinaram os primeiros passos no caminho correto com conselhos que até hoje me mantêm nesta caminhada.

À minha amada e linda esposa, Cláudia, a quem dedico meu trabalho e com quem compartilho minha vida. Agradeço a cumplicidade, a compreensão, a paciência e o amor verdadeiro.

Aos meus queridos e amados filhos, Augusto Miguel e Pedro Henrique, que são os adornos e a alegria do nosso lar.

Ao meu orientador, professor doutor Anderson Luiz-Ferreira, cuja orientação foi com comprometimento total, perseverança, dedicação, otimismo, sinceridade e profissionalismo. Agradeço os ensinamentos passados com didática e paciência, mostrando sua vocação extrema para orientar e ensinar. Como verdadeiro mestre, agregou à minha formação muito mais do que se pode imaginar.

Ao meu co-orientador, professor doutor Sebastião Rodrigues Ferreira Filho, que me conduziu na pesquisa de mestrado com tanta competência e que despertou em mim a alegria de pesquisar: estímulo-chave para fazer o doutorado.

Ao Laboratório de Pesquisa de Doenças Inflamatórias Intestinais da Universidade Federal de Catalão, onde Alefe e seus colegas participaram em quase todas etapas da pesquisa com profissionalismo, competência e dedicação.

Ao laboratório de análises clínicas do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia e Sol Lara: fundamentais para fazer os testes séricos.

Ao meu primeiro professor de ciências, Joaquim Dino (ou Joaquim Pracidino), um homem simples do campo que, quando sua esposa, dona Etelvina (Etelvina Cândida de Jesus), reclamou que ele estava desperdiçando arroz do pilão para as galinhas, respondeu: “Desperdiçando nada, elas comem o arroz, engordam e depois nós comemos a galinha”.

À professora doutora Patrícia Medeiros de Souza, que me sugeriu, durante um curso de Farmácia Clínica, pesquisar a interação dos medicamentos omeprazol e tacrolimo.

Agradeço o privilégio de poder me formar em escola pública de qualidade do jardim de infância ao doutorado.

Aos professores, coordenadores e secretárias do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, pelo empenho, atenção, cordialidade, paciência, gentileza, profissionalismo e dedicação.

Ao Centro de Bioterismo e Experimentação Animal da Universidade Federal de Uberlândia por ter fornecidos os animais e aos animais, sem os quais este estudo não aconteceria.

Aos amigos de trabalho no Hospital de Clínicas. Quando tive de me ausentar do expediente laboral diário para me dedicar só à pesquisa do doutorado, eles foram extremamente compreensivos e companheiros.

A todos os meus familiares e amigos, que torcem pelo meu sucesso e que, por isso, compreenderam a limitação de nossa convivência a poucos momentos durante a pesquisa e a escrita da tese.

A todos os colegas de profissão, de pós-graduação, estudantes, amigos e outros profissionais pela colaboração, dedicação e apoio dado nos vários momentos deste estudo.

Enfim, meu coração tem plena certeza de que nada se faz sem a ajuda de muitos; e minha ação no doutorado a reiterou. Assim, aos demais nomes e profissionais que não citei, peço que perdoem a indelicadeza involuntária e aceitem meus agradecimentos mais sinceros.

COMENTÁRIOS DE EXAMINADORES

Protocolos de tratamento não são e nem podem ser estanques, e esse trabalho evidencia, de forma simples e objetiva, a necessidade de revisões periódicas críticas, impessoais e científicas...

— Prof. Dr. LUÍS PAULO BOGNONI MANZO

Enquanto houver respeito e propósito na pesquisa, haverá esperança. Leonardo, obrigado pela sua contribuição para a ciência e sua preocupação com o paciente, para que tenha uma melhor qualidade de vida!

— Prof. Dr. REGINALDO DOS SANTOS PEDROSO

Na área acadêmica, aprender é o que dá mais prazer e ensinar traz a felicidade. Porém entre os dois, há muito trabalho e investimento.

— Prof. Dr. LEONARDO JOSÉ PELOSO

Leonardo você sempre foi ótimo e na realidade o tipo de aluno onde o professor é que aprende.

— Profa. Dra. PATRÍCIA MEDEIROS DE SOUZA

A vida é um aprendizado constante, por isso nunca podemos perder a oportunidade de aprender. Para cumprir este processo com êxito precisamos da grande virtude que é a humildade para aprender. E esta você tem de sobra!

— Prof. Dr. ANDERSON LUIZ-FERREIRA

PRÓLOGO

O projeto de doutorado possibilitou a formação específica em Ciências da Saúde, com os estudos direcionados para a biodisponibilidade do tacrolimo diante da alcalinização da acidez gástrica. Durante a execução deste projeto, várias outras atividades foram realizadas, no intuito de enriquecer a formação profissional do aluno.

As atividades realizadas envolveram:

DISCIPLINAS CURSADAS

- Fisiopatologia 1 – 2 créditos, 30 horas-aula
- Fisiopatologia 2 – 1 crédito, 15 horas-aula
- Bioestatística Avançada – 4 créditos, 60 horas-aula
- Bioética – 3 créditos, 45 horas-aula
- Estágio de Docência na Graduação II – 30 horas-aula.

ARTIGOS EM PERIÓDICOS ESPECIALIZADOS

- Amaral, P.A., Mendonça, S.A.M., Oliveira, D.R., Peloso, L.J., Pedroso, R.S., Ribeiro, M. (2018). Impact of a medication therapy management service offered to patients in treatment of breast cancer. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 54, p. e00221.
- Peloso, L.J., Cruz, A.C., Domingues, S.L., Ferreira Filho, S.R., Luiz-Ferreira, A. (2020). Tacrolimus plasma bioavailability in rats pre-treated with omeprazole: is your prescription really necessary? *Transplantation* (Submetido).

APRESENTAÇÃO DE TRABALHOS E RESUMOS PUBLICADOS EM ANAIS DE CONGRESSOS

- Cruz, A.C., Peloso, L.J., Luiz-Ferreira, A. (2019). Avaliação da atividade anti-ulcerosa do tacrolimo. In: I Workshop de Fisiologia e Genética e III Encontro de Práticas Aplicadas, Uberlândia.

PARTICIPAÇÃO EM EVENTOS CIENTÍFICOS

- Participação como ouvinte da ação educativa para Educação na Prevenção da Infecção Hospitalar, Hospital de Clínicas de Uberlândia da Universidade Federal de Uberlândia, 2016.

PARTICIPAÇÃO EM BANCAS DE TRABALHO DE CONCLUSÃO

- Ribeiro, M.A., Mendonça, S.A.M., Anjos, A.C.Y., Peloso, L.J. (2015). Participação em banca de Clarissa Lôbo Portugal da Cunha. Aplicação do método *Pharmacotherapy Workup* na identificação de reações adversas do Trastuzumabe. Monografia (aperfeiçoamento/especialização em programa de residência em área profissional da saúde (uni e multiprofissional) - Universidade Federal de Uberlândia.
- Peloso, L.J., Mendonça, S.A.M., Ribeiro, M.A. (2016). Participação em banca de Pedro Augusto do Amaral. Resultados clínicos e operacionais de um serviço de gerenciamento da terapia medicamentosa de pacientes em tratamento do câncer de mama. Monografia (aperfeiçoamento/especialização em programa de residência em área profissional da saúde (uni e multiprofissional) - Universidade Federal de Uberlândia.
- Bonella, G.F., Peloso, L.J., Pena, G.G. (2017). Participação em banca de Poliana Pereira Carvalho. Gerenciamento da terapia medicamentosa nas ações de prevenção da osteoporose: um estudo piloto. Monografia (aperfeiçoamento/especialização em programa de residência em área profissional da saúde (uni e multiprofissional) - Universidade Federal de Uberlândia.
- Ribeiro, M.A., Bastos, L.M., Amaral, P.A., Peloso, L.J. (2019). Participação em banca de Paulina Patente Pereira. Revisão sistemática: estratégias para tratamento e prevenção da síndrome mão-pé induzida pela quimioterapia. Monografia (aperfeiçoamento/especialização em programa de residência em área profissional da saúde (uni e multiprofissional) - Universidade Federal de Uberlândia.

- Bonella, G.F., Peloso, L.J., Souza, I.V., Machado, A.P.C. (2020). Participação em banca de Rafael Alves da Silva. Avaliação do registro de informações de medicamentos e o uso da reconciliação medicamentosa. Monografia (aperfeiçoamento/especialização em programa de residência em área profissional da saúde (uni e multiprofissional) - Universidade Federal de Uberlândia.

RESUMO

O citocromo P450 3A (CYP3A) e a glicoproteína P (P-gp) transportadora de drogas afetam a biodisponibilidade do tacrolimo, agente imunossupressor mais utilizado em receptores de transplante de órgãos. Testamos se as alterações na acidez gástrica induzida por omeprazol aumentam as concentrações séricas de tacrolimo no curto prazo. Avaliamos também as atividades antiulcerogênicas e cicatrizantes do tacrolimo. A concentração sérica de tacrolimo foi verificada em ratos Wistar pré-tratados com omeprazol duas horas após o tratamento com tacrolimo. Os parâmetros bioquímicos das secreções gástricas foram determinados após a ligadura do piloro. Além disso, as atividades antiulcerogênica e cicatrizante do tacrolimo foram avaliadas usando modelos experimentais *in vivo*. Nos modelos de úlcera gástrica (etanol e drogas anti-inflamatórias não esteroides), o tacrolimo reduziu significativamente a área ulcerativa em todas as doses testadas. No modelo de úlcera induzida por ácido acético, o tacrolimo não modificou a cicatrização das úlceras gástricas em ratos. Animais submetidos à ligação pilórica tratados com tacrolimo (3 mg/kg) aumentou o pH do suco gástrico em comparação aos controles. A alcalinização promovida pelo pré-tratamento de cinco dias com omeprazol aumentou os níveis séricos de tacrolimo ($p < 0,01$). A administração do tacrolimo requer cuidados específicos pela faixa terapêutica estreita, além de monitorar o ajuste da dose há necessidade de verificar se há úlceras. A alcalinização do conteúdo estomacal aumenta os níveis plasmáticos de tacrolimo. Por possuir atividade antiulcerogênica, não é necessário prescrever omeprazol em pacientes sem histórico de úlcera gástrica, embora isso não se aplique a pessoas com úlceras pépticas.

Unitermos: Tacrolimo, Omeprazol, Úlcera gástrica, Alcalinização.

ABSTRACT

Cytochrome P450 3A (CYP3A) and the drug transporter P-glycoprotein (P-gp) affect the bioavailability of tacrolimus, the most commonly used immunosuppressive agent in organ transplant recipients. We tested if changes in gastric acidity, induced by omeprazole, increase tacrolimus serum concentrations in the short term. We also evaluated the anti-ulcer and healing activities of tacrolimus. The serum concentration of tacrolimus was verified in Wistar rats pretreated with omeprazole two hours after tacrolimus treatment. Biochemical parameters of gastric secretions were determined after ligation of the pylorus. Additionally, the anti-ulcer and healing activities of tacrolimus were evaluated using in vivo experimental models. In gastric ulcer models (ethanol and non-steroidal anti-inflammatory drugs), tacrolimus significantly reduced the ulcerative area at all doses tested. In the acetic acid-induced ulcer model, tacrolimus did not modify the healing of gastric ulcers in rats. Animals that underwent tacrolimus-treated pyloric ligation (3 mg/kg) had increased gastric juice pH compared to controls. The alkalization promoted by five-day pretreatment with omeprazole was found to increase serum tacrolimus levels ($p < 0.01$). Tacrolimus administration requires specific care by the narrow therapeutic range, the need to monitor dose adjustments, and the need to check for ulcers. The alkalization of stomach contents increases plasma tacrolimus levels. Because it has anti-ulcerogenic activity, it is not necessary to prescribe omeprazole in patients without a history of gastric ulcers, although this does not apply for those with peptic ulcers.

Uniterms: Tacrolimus, Omeprazole, Gastric Ulcer, Alkalinization.

LISTA DE ABREVIações

Å	ANGSTRON
ABC	<i>ATP-BINDING CASSETTE</i>
a.C.	<i>ANTES DE CRISTO</i>
AINE	ANTI-INFLAMATÓRIO NÃO ESTEROIDE
AMPc	ADENOSINA MONOFOSFATO CÍCLICO
ANOVA	ANÁLISE DE VARIÂNCIA
ATP	ADENOSINA TRIFOSFATO
BFGF	FATOR DE CRESCIMENTO FIBROBLÁSTICO BÁSICO
C	CARBONO
°C	GRAUS CELSIUS
Ca ²⁺	ÍONS CÁLCIO
CBEA	CENTRO DE BIOTERISMO E EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL
CEUA	COMITÊ DE ÉTICA DE UTILIZAÇÃO DE ANIMAIS
CO ₂	DIÓXIDO DE CARBONO
COX	CICLOOXIGENASE
CSA	CICLOSPORINA A
CYP	CITOCROMO P450
DAINE	DROGA ANTI-INFLAMATÓRIA NÃO ESTEROIDE
DNA	ÁCIDO DESOXIRRIBUNUCLEICO
e.p.m.	ERRO PADRÃO MÉDIO
ERN	ESPÉCIE REATIVA DE NITROGÊNIO
EROs	ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO
FDA	FOOD AND DRUG ADMINISTRATION
FKBP	FK506 BINDING PROTEIN (PROTEÍNA DE LIGAÇÃO AO TACROLIMO)
H	HORA
H	HIDROGÊNIO
H ⁺	ÍON HIDROGÊNIO (PRÓTON)
H ₂	TIPO 2 DA HISTAMINA
HGF	FATOR DE CRESCIMENTO DE HEPATÓCITO
H ₂ O	MOLÉCULA DA ÁGUA
H ₂ O ₂	PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO
HCl	ÁCIDO CLORÍDRICO
IBP	INIBIDOR DA BOMBA DE PRÓTON
IFN	INTERFERON
IL	INTERLEUCINA
i.p.	INTRA PERITONEAL
K ⁺	ÍON POTÁSSIO
Kg	KILOGRAMA

L	LITRO
LAC	LABORATÓRIO DE ANÁLISES CLÍNICAS
LPM	LEUCÓCITO POLIMORFONUCLEAR
µL	MICROLITRO
µmol	MICROMOL
MDR	RESISTÊNCIA A MÚLTIPLAS DROGAS
mg	MILIGRAMA
min	MINUTO
mm	MILIMETRO
mL	MILILITRO
n	TAMANHO DA AMOSTRA
ns	NÃO SIGNIFICATIVO
N	NITROGÊNIO
N ₂	GÁS NITROGÊNIO
NADPH	FOSFATO DE DINUCLEOTÍDIO DE NICOTINAMIDA E ADENINA
NAG	N-ACETILGLUCOSAMINIDASE
NaOH	HIDRÓXIDO DE SÓDIO
NF-AT	FATOR NUCLEAR DE LINFÓCITOS T ATIVADOS
ng	NANOGRAMA
O	OXIGÊNIO
O ₂ ⁻	ÂNION SUPERÓXIDO
O ₂	GÁS OXIGÊNIO
-OH	RADICAL HIDROXIL
OMP	OMEPRAZOL
OVPHE	OBSTRUÇÃO VENOSA PORTAL EXTRA-HEPÁTICA
p	P VALOR
PAF	FATOR DE ATIVAÇÃO PLAQUETÁRIA
PG	PROSTAGLANDINA
P-gp	GLICOPROTEÍNA P
pH	POTENCIAL HIDROGENIÔNICO
rpm	ROTAÇÕES POR MINUTO
S	ENXOFRE
TCR	TACROLIMO
TNF	FATOR DE NECROSE TUMORAL
v	VOLUME
VEGF	FATOR DE CRESCIMENTO ENDOTELIAL VASCULAR
VO	VIA ORAL
XP	XAROPE

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	Processo de cicatrização da úlcera gástrica	30
FIGURA 2	Estrutura química do omeprazol	38
FIGURA 3	Mecanismo de ação do medicamento omeprazol	40
FIGURA 4	Mecanismo de ação celular do tacrolimo	50
FIGURA 5	Papel da P-gp e CYP3A4/5 no manejo entero-hepático de tacrolimo	54
FIGURA 6	Estrutura química do tacrolimo	55
FIGURA 7	Modelo de transporte mediado pela P-gp	64
FIGURA 8	Esquema do experimento (úlceras gástricas induzidas por etanol)	68
FIGURA 9	Esquema do experimento (úlceras gástricas induzidas por indometacina)	69
FIGURA 10	Metodologia de implantação para indução de úlcera gástrica por ácido acético	70
FIGURA 11	Esquema do experimento (úlceras gástricas induzidas por ácido acético)	70
FIGURA 12	Esquema do experimento (avaliação dos parâmetros do suco gástrico)	71
FIGURA 13	Esquema do experimento (biodisponibilidade do tacrolimo plasmático de ratos pré-tratados com omeprazol)	72
FIGURA 14	Aspectos dos estômagos no modelo de úlcera gástrica induzida por etanol	75
FIGURA 15	Aspectos dos estômagos no modelo de úlcera gástrica induzida por indometacina	76
FIGURA 16	Aspectos dos estômagos no modelo de úlcera gástrica induzida por ácido acético	77

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 Medicamentos* mais prescritos nos Estados Unidos,
período 2011–5

37

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Efeito do tacrolimo administrado por via oral nos parâmetros bioquímicos do conteúdo gástrico em ratos submetidos à ligadura do piloro	78
----------	--	----

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1	Curvas de absorção do omeprazol em voluntários sadios e em pacientes com obstrução venosa portal extra-hepática	40
GRÁFICO 2	Diminuição do efluxo de um substrato do sangue para o lúmen intestinal com inibidor da P-gp	44
GRÁFICO 3	Curvas de absorção de tacrolimo e ciclosporina A	51
GRÁFICO 4	Absorção de um substrato no lúmen intestinal com um inibidor da P-gp	58
GRÁFICO 5	Concentrações de tacrolimo com polimorfismo da CYP3A5	61
GRÁFICO 6	Efeito do tacrolimo no modelo de lesões gástricas induzidas por etanol	75
GRÁFICO 7	Efeito do tacrolimo (TCR) em modelos de lesões gástricas induzidas por DAINÉ	76
GRÁFICO 8	Efeito da administração oral durante catorze dias consecutivos do tacrolimo (TCR) (3 mg/Kg) na cicatrização de úlcera gástrica induzida por ácido acético a 80% em ratos	77
GRÁFICO 9	Concentração sérica do tacrolimo (TCR) administrado após o omeprazol (OMP)	78
GRÁFICO 10	Efeito do lansoprazol e da famotidina na concentração mínima de tacrolimo (TCR)	86

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	23
2	REVISÃO DA LITERATURA	26
2.1	Trato gastrointestinal	26
2.2	Anatomia e fisiologia gástrica	26
2.2.1	Secreção gástrica	26
2.2.2	Proteção gástrica	27
2.2.3	Muco e bicarbonato	27
2.2.4	Prostaglandinas	28
2.2.5	Fluxo sanguíneo	29
2.2.6	Reconstituição do epitélio gástrico	29
2.2.7	Sistema antioxidante	31
2.3	Úlcera péptica	32
2.3.1	Etiologia das úlceras pépticas	34
2.3.2	Tratamento de úlcera gástrica	35
2.4	Drogas com ação antiulcerogênica	36
2.4.1	Inibidores da bomba de prótons	36
2.4.1.2	Administração oral do omeprazol	41
2.4.1.3	Problemas relacionados ao uso de omeprazol	42
2.4.2	Antagonistas histaminérgicos do tipo 2	45
2.4.3	Carbenoxolona	46
2.5	Drogas com ação ulcerogênica	46
2.5.1	Anti-inflamatórios não esteroides	46
2.5.2	Etanol	48
2.5.3	Ácido acético	48
2.6	Tacrolimo	48
2.6.1	Tacrolimo em gestantes	56
2.6.2	Administração oral do tacrolimo	56
2.6.3	Possíveis interações entre tacrolimo e inibidores da bomba de prótons	59
2.6.4	Tacrolimo como antiulcerogênico	62
2.7	Papel da Glicoproteína P no efluxo de drogas	62
3	JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	65
4	OBJETIVOS	66
4.1	Objetivos gerais	66
4.2	Objetivos específicos	66
5	MATERIAL E MÉTODO	67
5.1	Drogas	67
5.2	Animais	67

5.3	Úlcera gástrica induzida por etanol	67
5.4	Úlcera gástrica induzida por indometacina	68
5.5	Úlcera gástrica induzida por ácido acético	69
5.6	Avaliação dos parâmetros do suco gástrico	71
5.7	Biodisponibilidade do tacrolimo plasmático de ratos pré-tratados com omeprazol	72
5.7.1	Análise laboratorial do tacrolimo	72
5.8	Análises estatísticas	74
6	RESULTADOS	75
6.1	Úlcera gástrica induzida por etanol	75
6.2	Úlcera gástrica induzida por indometacina	75
6.3	Úlcera gástrica induzida por ácido acético	76
6.4	Avaliação dos parâmetros do suco gástrico	77
6.5	Biodisponibilidade do tacrolimo plasmático de ratos pré-tratados com omeprazol	78
7	DISCUSSÃO	79
8	CONCLUSÕES	89
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS	90
	REFERÊNCIAS	91
	APÊNDICE I Parecer da comissão de ética na utilização de animais	133
	ANEXO 1 Artigo submetido	134

1 INTRODUÇÃO

A administração de medicamentos para pacientes com doença crônica, em tratamento de longo prazo, geralmente é realizada por meio da via oral, pela administração de drogas de faixa terapêutica estreita e que exibem grande variação interindividual na biodisponibilidade oral. Muitos desses medicamentos são substratos da isoenzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e da glicoproteína-P (P-gp), como os utilizados na prevenção da rejeição de órgãos, no tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida e em várias formas de câncer (MOULY; PAINE, 2003).

Indivíduos submetidos a transplante renal, são tratados rotineiramente com os fármacos omeprazol e tacrolimo na profilaxia de ulceração gastrointestinal e imunossupressão, respectivamente. O sucesso do transplante de órgãos sólidos reside na utilização apropriada de medicamentos imunossupressores (ARMSTRONG; OELLERICH, 2001; MAGUIRE; FRANZ; HAINS, 2012; ZHENG *et al.*, 2012). Em decorrência da popularização do uso do omeprazol, estudos sobre possíveis interações de fármaco com fármaco estão sendo realizados pela comunidade científica (LI *et al.*, 2013).

Mullin *et al.* (2009) demonstraram que 25% dos sujeitos internados em hospitais do País de Gales estavam em uso de um tipo de inibidor da bomba de prótons. Os mesmos autores relataram que 33% não preencheram os critérios para o uso desses medicamentos. Esse percentual de pacientes sem critérios (pacientes que usaram como profilaxia para úlcera por estresse e continuaram com esse medicamento após a alta) para usar tal inibidor sobe para 67% em pessoas que foram hospitalizadas noutras partes do Reino Unido.

No estômago humano existe mais de um bilhão de células parietais capazes de produzir ácido clorídrico suficiente para manter o potencial hidrogeniônico (pH) intragástrico em torno de 0,8 por longos períodos de tempo (ESPLUGUES, 2005; ASCOLI; ALEGRE, 2012). Muitas pessoas recém-transplantadas apresentam danos gástricos ocasionados pelo estresse pós-cirúrgico decorrente da administração de polifármacos. A fim de minimizar esse desconforto, é feita a administração de inibidor da bomba de prótons para se obter uma adesão terapêutica maior, inclusive com medicações imunossupressoras (TAKAHASHI *et al.*, 2007). Os motivos para usar esses inibidores são amplos: prevenção primária de úlcera ou sangramento gastrointestinal; inflamação gastrointestinal (a exemplo da gastrite); doença do refluxo

gastresofágico e prevenção secundária, como no caso de sangramento de varizes esofágicas (SINGH; TRIADAFILOPOULOS, 2005).

Como inibidor da bomba de prótons, o omeprazol é amplamente utilizado para prevenir ou tratar distúrbios relacionados com o ácido clorídrico em receptores de transplante renal e apresenta várias interações medicamentoso-farmacocinéticas em razão da interferência com o citocromo P450, em particular com a isoenzima CYP2C19 (LOGAN *et al.*, 2002). Em humanos, esses inibidores são metabolizados pelo sistema enzimático citocromo P450 (CYP), sobretudo pelo CYP2C19 e CYP3A4 (RENBORG; SIMONSSON; HOFFMANN, 1989; ANDERSSON *et al.*, 1993; ISHIZAKI; HORAI, 1999).

O tacrolimo é um imunossupressor bastante usado clinicamente para prevenir rejeição após transplante hepático e renal (ROBINSON; HORN, 2003; MAGUIRE; FRANZ; HAINS, 2012). Ele inibe a calcineurina através da formação de um complexo com a proteína de ligação ao tacrolimo (FKBP) e demonstrou ser clinicamente eficaz para prevenir rejeições em pacientes transplantados (JUNG *et al.*, 2016).

As interações farmacológicas entre tacrolimo e omeprazol são descritas, sobretudo, em relação à via metabólica comum (CYP3A4 e P-gp) usada por ambos os medicamentos; o que pode elevar a concentração plasmática de tacrolimo (BENTATA, 2019). Estas moléculas exibem polimorfismos genéticos que influenciam a probabilidade de interações medicamentosas clinicamente relevantes após a coadministração. Para evitar as interações medicamentosas prejudiciais à saúde, são necessários esforços crescentes, em particular por causa do envelhecimento da população, do número crescente de novos medicamentos e da polifarmácia (KENNEDY; BREWER; WILLIAMS, 2016).

Assim como ocorre com outras drogas cada organismo vai absorver, metabolizar e eliminar o tacrolimo diversamente conforme seu estado de saúde, idade, polimorfismo genético e interferência de outros medicamentos. Essas variáveis podem aparecer ao longo tempo (GUNDARAPU; MANNA; SHARMA, 2012).

O tacrolimo é uma droga que apresenta uma faixa terapêutica estreita (entre 5 e 15 ng/mL), podendo causar efeitos colaterais sérios ao paciente. Seus efeitos adversos incluem neurotoxicidade, nefrotoxicidade, toxicidade gastrointestinal, hipercalcemia, hipertensão arterial e hipertrofia do miocárdio. Tais efeitos são

provocados por altas concentrações séricas de tacrolimo. O nível subterapêutico de tacrolimo pode resultar em rejeição de órgãos transplantados. Assim, fatores que afetam a absorção, distribuição ou metabolização de tacrolimo têm importância clínica fundamental (PATEL *et al.*, 2012).

A metabolização sistêmica do tacrolimo é realizada via CYP3A4 e CYP3A5 (RENBORG; SIMONSSON; HOFFMANN, 1989; ANDERSSON *et al.*, 1993; ISHIZAKI; HORAI, 1999). Como os inibidores da bomba de prótons e o tacrolimo compartilham a enzima CYP3A4 para sua eliminação hepática, os primeiros podem afetar potencialmente a farmacocinética do último, sobretudo em pacientes que apresentam mutações nos genes CYP2C19 ou CYP3A5. Ainda assim, a presença de interação farmacocinética clinicamente relevante de omeprazol com tacrolimo permanece como motivo de controvérsia (ANDERSSON *et al.*, 1993; HOMMA *et al.*, 2002; PASCUAL *et al.*, 2005).

A absorção do tacrolimo ocorre, em especial, no duodeno e jejuno (VENKATARAMANAN *et al.*, 1995; STAATZ; TETT, 2004; TSUCHIYA *et al.*, 2004; VICARI-CHRISTENSEN *et al.*, 2009) e pode ser facilitada em meio alcalino (VENKATARAMANAN *et al.*, 1995). Como o omeprazol é um inibidor da bomba de prótons das células parietais do estômago e, ao reduzir a acidez gástrica, é capaz de liberar para o duodeno um conteúdo mais alcalino (JONES *et al.*, 1987). Assim, sendo administrado em conjunto com o tacrolimo, poderia aumentar a absorção do imunossupressor.

Atingir a margem terapêutica do tacrolimo não é tarefa fácil ante a quantidade de fatores que podem alterar sua concentração sérica. No entanto, o objetivo deste estudo foi tanto testar se as possíveis alterações na acidez gástrica induzidas pelo omeprazol aumentam a concentração sérica de tacrolimo no curto prazo quanto determinar a prevalência de tais aumentos. Além disso, como o omeprazol é usado para evitar ulcerações gástricas, também verificamos se o tacrolimo tem atividades antiulcerosas e curativas em ratos.

Com os resultados obtidos no estudo, pretendemos mostrar a importância da atuação permanente do farmacêutico na equipe multidisciplinar. O farmacêutico deve iniciar, participar e apoiar pesquisas clínicas relacionadas à prática, em colaboração com outros profissionais, assegurando que a farmacoterapia seja efetiva, segura e usada de forma adequada (“ASHP Guidelines”, 2013).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Trato gastrointestinal

Na Grécia antiga (cerca de 600 a. C.), os fenômenos naturais passaram a ser observados e interpretados. A natureza começou a perder seu caráter sagrado. Ao examinar vísceras de outros animais, por exemplo, o homem logo constatou que o trato gastrointestinal transforma radicalmente a estrutura dos alimentos ingeridos (DAVENPORT, 1972). O tubo digestivo, nesse processo, é fundamental à quebra de alimentos em partes mais simples e obedece a uma sucessão de etapas. Nestas, cada segmento — boca, esôfago, estômago e intestinos — tem uma tarefa funcional. O estômago é o reservatório para o alimento que o processa mecanicamente com a mistura e formação do quimo e quimicamente com a secreção de pepsina, do ácido clorídrico e o fator intrínseco (glicoproteína produzida pelas células parietais necessária para absorção da vitamina B12). Após esses processamentos, o alimento tem suas proporções reduzidas pela digestão para, então, entrar no tubo intestinal (PAPINI-BERTO; BURINI, 2001). Além de serem responsáveis pela digestão, absorção e excreção de substâncias ingeridas, órgãos do trato gastrointestinal coordenam um número elevado de células endócrinas e imunes do organismo (COLLINS; BERCIK, 2009).

2.2 Anatomia e fisiologia gástrica

O estômago se divide em cinco regiões revestidas por mucosa: cárdia, fundo, corpo, antro e piloro. Funcionalmente, a mucosa gástrica é constituída por depressões e glândulas. Na área glandular oxíntica encontram-se as células oxínticas ou parietais, que compreendem 80% do órgão, sobretudo no fundo e no corpo. Na área glandular pilórica estão as células G secretoras de gastrina, em particular no antro (JAIN *et al.*, 2007; SCHUBERT; PEURA, 2008).

2.2.1 Secreção gástrica

As células oxínticas ou parietais são responsáveis pela produção da secreção ácida (YAO; FORTE, 2003), que na prática médica é o aspecto mais importante da função gástrica estudada. Sua influência nas alterações gástricas tem sido considerada no desenvolvimento de drogas (POHLE; DOMSCHKE, 2003).

A diminuição do pH depende da secreção da histamina a partir das células enterocromafins de forma parácrina, da acetilcolina lançada a partir de neurônios entéricos pós-ganglionares de forma neuronal e da gastrina liberada das células G de forma hormonal (SCHUBERT; PEURA, 2008). Tal secreção é regulada, então, por mecanismos neurais, hormonais, parácrinos e autócrinos em níveis central e periférico (YAO; FORTE, 2003; KONTUREK; KONTUREK; OCHMAŃSKI, 2004; MOSSNER; CACA, 2005).

No estômago, o ácido gástrico facilita a digestão de proteínas, protege contra o crescimento bacteriano e contra infecções entéricas, atuando como barreira de proteção. As bombas de prótons das células parietais estão envolvidas na etapa final da secreção ácido-gástrica (JAIN *et al.*, 2007).

2.2.2 *Proteção gástrica*

Com frequência, o trato gastrintestinal é exposto a estímulos nocivos externos: uso de drogas anti-inflamatórias não esteroides (DAINE), uso excessivo de álcool, hábito tabágico, infecções por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) e outros. Ele também é exposto a fatores endógenos: produção fisiológica do suco gástrico, sobretudo ácido clorídrico e pepsinogênio, que podem causar lesões. Em contrapartida, a mucosa gastrintestinal apresenta fatores como secreção de muco e bicarbonato, que protegem a mucosa contra os estímulos nocivos (TSUKIMI; OKABE, 2001; REPETTO; LLESUY, 2002; DONG; KAUNITZ, 2006; LAINE; TAKEUCHI; TARNAWSKI, 2008).

2.2.3 *Muco e bicarbonato*

O bicarbonato e o muco são secretados concomitantemente pelas mesmas células: as epiteliais superficiais do epitélio gástrico. Constituem a barreira mucoprotetora, uma camada gelatinosa que defende a mucosa gástrica do suco gástrico, a primeira linha de proteção contra agentes nocivos (BI; KAUNITZ, 2003; BANIĆ *et al.*, 2011; LAINE; TAKEUCHI; TARNAWSKI, 2008).

O muco apresenta-se de forma viscosa, elástica, aderente, como um gel transparente. Contém 95% de água e 5% de glicoproteínas (mucinas). Recobre toda a superfície da mucosa gastrintestinal, sendo capaz de agir como antioxidante e, dessa forma, reduzir danos na mucosa promovidos por radicais livres (REPETTO; LLESUY, 2002). Sua produção é estimulada por estímulo vagal (acetilcolina),

secreção tónica, irritação da mucosa e prostaglandinas (PG) (LAINE; TAKEUCHI; TARNAWSKI, 2008). Alguns fatores e/ou condições fisiopatológicas como infecção por *H. pylori* e presença de úlceras pépticas podem comprometer este muco, modificando sua estrutura e espessura, propiciando o agravo da mucosa gástrica (CABEZA *et al.*, 2001; GINDZIENSKI; ZWIERZ; SAROSIEK, 2003; YAN *et al.*, 2011).

O muco retém o bicarbonato depois de secretado, criando um gradiente de pH entre o lúmen e o epitélio gástrico, mantendo o pH neutro na superfície das células epiteliais. Este pH neutro protege as células epiteliais do pH extremamente ácido encontrado na luz do estômago e impossibilita o contato da pepsina com o epitélio do estômago devido à presença de fosfolípidos hidrofóbicos. A regulação fisiológica da secreção do bicarbonato depende de vários fatores. No estômago, é regulado pelas prostaglandinas (CABEZA *et al.*, 2001; TAKEUCHI *et al.*, 2015).

As prostaglandinas facilitam ou estimulam quase todos os mecanismos de defesa. Elas inibem a secreção ácida, estimulam a secreção de muco, bicarbonato e fosfolípidos, aumentam o fluxo sanguíneo, aceleram a restituição epitelial e a cicatrização da mucosa. Prostaglandinas também inibem a ativação de mastócitos, leucócitos e aderência plaquetária no endotélio vascular (LAINE; TAKEUCHI; TARNAWSKI, 2008).

Quando os níveis superficiais de defesa da mucosa fracassam ou são inundados por uma lesão luminal, o próximo nível de defesa é a resposta inflamatória aguda (WALLACE, 2001; WALLACE; DE NUCCI; SULAIEVA, 2015). A inflamação é uma resposta benéfica do hospedeiro à lesão tecidual que leva, em última análise, à restauração da estrutura e função tecidual. No entanto, na úlcera péptica e em várias outras doenças infecciosas, a resposta inflamatória pode ser mais nociva que o micróbio (LAWRENCE; WILLOUGHBY; GILROY, 2002). A resposta fisiológica observada no processo inflamatório está relacionada com a liberação de mediadores pró-inflamatórios diferentes: histamina, serotonina, bradicinina, prostaglandinas, citocinas (TNF- α , IL-1 β , IL-6), fator de ativação plaquetária (PAF) e substância P (KIM *et al.*, 2007; O'SHEA; MURRAY, 2008).

2.2.4 Prostaglandinas

A hidrólise de fosfolípidos de membrana, mediada pela enzima fosfolipase A2 libera, no citoplasma, o ácido araquidônico, pelo qual as prostaglandinas (PG) são

sintetizadas via ação de cicloxigenase (COX). Existem duas isoformas conhecidas: COX-1, que é constitutiva e relacionada com a síntese fisiológica de PG; e COX-2, que é induzida e aumenta a síntese de prostanoídes na inflamação e em doenças variadas (CHANDRASEKHARAN *et al.*, 2002; GUDIS; SAKAMOTO, 2005).

As prostaglandinas estão em todos os tecidos e órgãos. Envolvem-se em uma variedade de funções fisiológicas e patológicas (DEY; LEJEUNE; CHADEE, 2006; TAKEUCHI *et al.*, 2015), como na modulação do fluxo sanguíneo, estimulação de muco, secreção de bicarbonato e aumento da resistência de células epiteliais a danos provocados por citoxinas (DING *et al.*, 1997; HAWKEY, 2000; BRZOZOWSKI *et al.*, 2005; KONTUREK; KONTUREK; BRZOZOWSKI, 2005). As drogas anti-inflamatórias não esteroides inibem a síntese de prostaglandina em consequência da inibição de forma não seletiva das enzimas COX.

O uso frequente de DAINÉ está relacionado com o desenvolvimento de gastrite e úlcera gástrica; e esse fato evidencia a importância das prostaglandinas para manter a integridade da mucosa gástrica (VONKEMAN; VAN DE LAAR, 2010).

2.2.5 Fluxo sanguíneo

O fluxo sanguíneo é modificado e regulado por sistemas e fatores metabólicos locais como prostaglandina, leucotrieno e outros mediadores químicos endógenos na mucosa (KAWANO; TSUJI, 2000). Além de participar da regulação da saída do ácido, da produção de muco e da secreção de bicarbonato, o fluxo sanguíneo leva oxigênio, nutrientes e hormônios à mucosa gástrica. Assim, sua redução torna a mucosa mais suscetível à formação de lesões derivadas de estresse, etanol e DAINÉ (KITAHORA; GUTH, 1987; KAWANO; TSUJI, 2000; ABDEL-SALAM *et al.*, 2001). O aumento do fluxo na mucosa gástrica diminui sensivelmente o dano provocado por agentes nocivos variados. Portanto, a microcirculação gástrica regula a capacidade do estômago de reagir a agentes danosos (BRZOZOWSKI, 2003; MAGIEROWSKI *et al.*, 2018).

2.2.6 Reconstituição do epitélio gástrico

Em um período de dois a quatro dias o epitélio gástrico humano é renovado. A secreção de muco, bicarbonato e fosfolípidos, produzidos pelas células superficiais do epitélio do estômago, formam uma barreira-chave contra a difusão do ácido e da pepsina (LAINE; TAKEUCHI; TARNAWSKI, 2008). Um balanço adequado

entre a perda e renovação celular torna-se fundamental para manter a integridade da mucosa gástrica na prevenção de danos à superfície epitelial. Aumento na degradação ou redução na proliferação de células epiteliais estão associados às lesões na mucosa gástrica (KONTUREK, 1985).

A úlcera consiste de duas estruturas principais: margem da úlcera (componente epitelial, formado pela mucosa adjacente não necrótica) e tecido de granulação (componente de tecido conectivo). Este último desenvolve-se num período de 48 horas a 72 horas após a formação da úlcera; constitui-se de fibroblastos, macrófagos e microvasos resultantes da multiplicação de células endoteliais (TARNAWSKI, 2005; OKABE; AMAGASE, 2005) (FIG. 1). A migração rápida de células cicatrizantes aos locais lesionados, na base da membrana desprotegida, resulta no reparo epitelial da mucosa (PAIMELA; GODDARD; SILEN, 1995).

FIGURA 1. Processo de cicatrização da úlcera gástrica



Fonte: adaptado de Tarnawski (2005)

O crescimento e a formação de glândulas gástricas, a proliferação e o deslocamento celular por células progenitoras presentes na base das glândulas gástricas, o aumento de novos vasos sanguíneos (angiogênese) e reinervação da mucosa por nervos intrínsecos e extrínsecos trabalham em conjunto para reparar a úlcera. Esses eventos conduzem à cicatrização e são coordenados por fatores de crescimento, de transcrição e citocinas; a exemplo do fator de crescimento endotelial vascular, do fator de crescimento epidermal, do fator de crescimento fibroblástico básico, do fator de crescimento de hepatócito e da COX-2, dentre outros (MILANI; CALABRÒ, 2001; WALLACE, 2001; TARNAWSKI, 2000; LAINE; TAKEUCHI; TARNAWSKI, 2008). Em geral, os fatores de crescimento promovem proliferação e migração de células epiteliais para a cratera da úlcera. Com isso, levam à reepitelização dessa cavidade e à maturação das glândulas (TARNAWSKI *et al.*, 2001; TARNAWSKI, 2005).

2.2.7 Sistema antioxidante

Os radicais livres medeiam algumas condições fisiopatológicas como a inflamação, o processo isquêmico e a carcinogênese (ABOUL-ENEIN; KŁADNA; KRUK, 2011). São átomos ou moléculas que contêm um elétron não pareado (ou mais de um) em sua última camada de valência; esse elétron altera a reatividade química de átomos ou moléculas, tornando-os mais reativos (NAITO; YOSHIKAWA, 2002; AVIELLO *et al.*, 2011). Os radicais livres desarranjam as proteínas das membranas, reduzem enzimas antioxidantes e podem dilapidar órgãos linfáticos, trazendo a depressão/dano do sistema imune (SEEMA; CHANDANA, 2013). Existem duas substâncias importantes que podem gerar radicais livres na natureza, o oxigênio no estado fundamental (O_2) e o nitrogênio (N_2). Estando com elétron desemparelhado, são denominadas espécies reativas do oxigênio e espécies reativas do nitrogênio (BARREIROS; DAVID; DAVID, 2006; BAE *et al.*, 2011; FRANSEN *et al.*, 2012).

O óxido nítrico, espécie reativa do nitrogênio, é um mediador que participa na inflamação, proteção e manutenção de determinadas funções fisiológicas. Está envolvido na proteção da mucosa gástrica, pois relaxa o endotélio e diminui a expressão de moléculas de adesão e algumas citocinas (WALLACE, 2001; TATEMACHI *et al.*, 2003; CHEN *et al.*, 2011). Contudo, em concentrações elevadas, pode inibir enzimas de reparo do DNA (CHO, 2001).

Durante os processos vitais, o corpo produz um número de espécies derivadas de oxigênio, ou seja, as espécies reativas do oxigênio. São produzidas endogenamente, sobretudo através do processo de respiração mitocondrial e, exogenamente, pela exposição a condições deletérias, incluindo xenobióticos, agentes infecciosos e luz ultravioleta (CHEN; JI; CHEN, 2002). Outra fonte de produção de radicais livres em meios biológicos é o processo inflamatório na membrana plasmática de células fagocitárias (FRANSEN *et al.*, 2012).

O envolvimento das espécies reativas do oxigênio ocorre em uma gama de processos fisiológicos e patológicos. Os primeiros incluem produção de energia, fagocitose, regulação do crescimento celular, sinalização intercelular, síntese de substâncias biológicas importantes, transdução de sinal e envelhecimento. Os patológicos abrangem inflamação, carcinogênese, doenças neurodegenerativas, diabetes, doenças cardiovasculares, artrite e úlceras gástricas (ABOUL-ENEIN; KŁADNA; KRUK, 2011; CHEN *et al.*, 2011). Além de provocar oxidação de moléculas biológicas, as espécies reativas do oxigênio são eficazes em modular vias de sinalização intracelular ou agir como substâncias parácrinas, através da ativação de citocinas, angiotensinas, fatores de crescimento, bem como em regular fatores da resposta inflamatória (GANGULY *et al.*, 2006; FIALKOW; WANG; DOWNEY, 2007).

Quando em quantidades adequadas, espécies reativas do oxigênio são primordiais para a vida e apresentam um equilíbrio entre sua formação e detoxificação por agentes antioxidantes endógenos. Contudo, quando ocorre um desequilíbrio entre essa formação e a detoxificação, tornam-se prejudiciais, pois ocorre estresse oxidativo que oxida biomoléculas e o próprio DNA, induzindo à morte celular; a menos que os sistemas de defesa de enzimas antioxidantes sejam resgatados (ABOUL-ENEIN; KŁADNA; KRUK, 2011; CHEN *et al.*, 2011). O excedente de radicais livres no organismo é atacado por antioxidantes produzidos pelo corpo ou absorvidos na dieta. Antioxidante é uma molécula que resguarda um alvo biológico contra danos oxidativos (HALLIWELL, 2011).

2.3 Úlcera péptica

Acreditava-se que todas as úlceras do trato gastrointestinal eram provocadas apenas pela ação agressiva do ácido clorídrico e da pepsina sobre a mucosa. Daí que se tornaram populares como “úlceras pépticas” (RICHARDSON, 1993).

A incidência e prevalência das úlceras pépticas sobem ano a ano afetando quase 10% da população mundial podendo este percentual variar em razão de alterações nas populações estudadas, de diferenças na coleta de dados e de critérios de diagnósticos (BERSTAD; BERSTAD, 1993; HERSZÉNYI *et al.*, 2015; NAJAFIMEHR *et al.*, 2018). No Brasil, ainda que seja frequente, não se sabe precisamente sua real incidência (SAUL *et al.*, 2007; MARQUES *et al.*, 2011).

A terminologia úlcera péptica consiste de lesões no estômago (úlcera gástrica) ou no duodeno (úlcera duodenal). A úlcera gástrica classificada outrora como doença dos tempos modernos, atualmente ocorre em número convincente, devido sua alta prevalência, tanto em países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento (PEIFFER *et al.*, 2020).

As lesões presentes nas úlceras pépticas se alastram através da mucosa podendo penetrar até mesmo a camada muscular com presença de infiltrado de células inflamatórias (FALCÃO *et al.*, 2008; LEONG, 2009; VASCONCELOS *et al.*, 2010). Neutrófilos e monócitos circulantes são atraídos para o sítio inflamatório por moléculas quimiotáticas específicas chamadas de quimiocinas, responsáveis por expressar moléculas denominadas selectinas nas células endoteliais e promover a interação leucócito-endotélio. Subsequentemente, citocinas (TNF- α , IL-1 β , IL-6) liberadas nos locais próximos ao sítio inflamatório agem nos neutrófilos na superfície do endotélio vascular. A inflamação induz a expressão de COX-2 nas células inflamatórias, convertendo o ácido araquidônico em prostaglandinas, responsáveis por mudanças na permeabilidade vascular e vasodilatação (NATHAN, 2002; LAWRENCE; WILLOUGHBY; GILROY, 2002).

Ao penetrarem no tecido, os monócitos se diferenciam em macrófagos e, com os neutrófilos, liberam mediadores responsáveis pelo recrutamento de outras células inflamatórias, tais como fibroblastos e mastócitos. Assim, promovem a propagação da resposta inflamatória (WALLACE, 2001b). Os leucócitos polimorfonucleares, sobretudo os neutrófilos, são as primeiras células a ser recrutadas; e a ativação de receptores acoplados à proteína G aumenta o cálcio citosólico, que age como segundo mensageiro e induz a uma série de eventos. O resultado é ativação da resposta celular dos leucócitos polimorfonucleares. Resposta que inclui a liberação de enzimas proteolíticas, além de espécies reativas de oxigênio (POECKEL *et al.*, 2008).

Úlcera péptica é um dos principais focos de pesquisas clínicas e experimentais em razão do caráter comercial que existe para desenvolvimento de novos agentes terapêuticos (WHITTLE, 2004).

2.3.1 Etiologia das úlceras pépticas

A úlcera péptica resulta de um desequilíbrio entre alguns fatores agressivos endógenos (ácido clorídrico, pepsina, bile, leucotrienos, espécies reativas de oxigênio) e fatores citoprotetores, que incluem a função da barreira mucobicarbonato, fosfolipídios, prostaglandinas, fluxo sanguíneo das mucosas, renovação e migração celular, antioxidantes não enzimáticos e enzimáticos e alguns fatores de crescimento (TARNAWSKI, 2005; LAINE; TAKEUCHI; TARNAWSKI, 2008; ALMEIDA *et al.*, 2012).

A patogênese das úlceras pépticas permanece generalizada, a infecção por *Helicobacter pylori* e o uso de drogas anti-inflamatórias não esteroides (DAINE) são os maiores fatores de risco para úlcera péptica.

A infecção por *H. pylori* pode ser a maior causa das úlceras gástricas. Cerca da metade da população mundial está infectada por essa bactéria gram-negativa e microaerofílica (GUEVARA; COGDILL, 2020). Está presente em 75% dos casos de úlcera gástrica e na quase totalidade das úlceras duodenais, com mais prevalência em países em desenvolvimento do que nos desenvolvidos (COVER; BLASER, 2009; NAPOLITANO, 2009; GUEVARA; COGDILL, 2020).

Atualmente as DAINES constituem uma das classes de medicamentos mais frequentemente prescritas (OTANI *et al.*, 2017). Usuários crônicos das DAINES têm risco de desenvolver úlcera gástrica 46 vezes mais do que a média da população (AHLUWALIA *et al.*, 2019).

As DAINES diminuem a produção de prostaglandinas através da inibição da isoenzima ciclooxigenase (COX) prejudicando a preservação da mucosa íntegra perante possíveis agentes ulcerogênicos e necrosantes (LAINE; TAKEUCHI; TARNAWSKI, 2008). As prostaglandinas têm função importante na cicatrização de úlceras crônicas gástricas (HATAZAWA *et al.*, 2007; TAKEUCHI; AMAGASE, 2018).

Além disso, a ingestão de DAINES induz estresse oxidativo crônico e produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) na mucosa gastrintestinal, causando lesão da mucosa gástrica (XIA *et al.*, 2005; COLUCCI *et al.*, 2009; YANAKA, 2017; AHLUWALIA *et al.*, 2019). As EROs, como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), ânion superóxido (O_2^-)

e radical hidroxil (OH^\cdot), retardam a cicatrização de úlceras gástricas crônicas (DE-FARIA *et al.*, 2012). Estas moléculas são altamente reativas e interatuam indiscriminadamente com macromoléculas como o DNA, lipídeos e proteínas (PERRY *et al.*, 1986; DEL SOLDATO *et al.*, 1986; PIHAN; REGILLO; SZABO, 1987).

Outros fatores como tabagismo, predisposição genética, ingestão de álcool, estresses físico e psicológico também podem desencadear a úlcera péptica (QUAN; TALLEY, 2002; TORAB *et al.*, 2009; VASCONCELOS *et al.*, 2010).

Um fator peculiar da úlcera péptica é que, mesmo sob exposição a fatores de risco em grau similar, alguns pacientes não desenvolvem a doença gástrica (KIM *et al.*, 2008).

2.3.2 Tratamento de úlcera gástrica

Por muito tempo, a terapêutica para a úlcera gástrica consistiu de procedimento cirúrgico, com taxas elevadas de mortalidade. Na década de 1970, surgiu a terapia embasada na redução da secreção ácida, com uso de antagonistas de receptores histamínicos do tipo 2 como a cimetidina. A aplicação desses inibidores restringiu bastante a terapia invasiva das úlceras gástricas.

Nos anos 1980, o surgimento de inibidores da bomba de prótons como o lansoprazol propiciou o aumento dos índices de cicatrização (DE-FARIA *et al.*, 2012b; ZENG *et al.*, 2015; YAN *et al.*, 2019). Ainda nessa década, houve outra inovação: a vinculação da bactéria *H. pylori* ao surgimento de úlcera gástrica. Essa constatação inovou a terapêutica da doença. O tratamento de primeira linha em casos de presença dessa bactéria fundamenta a administração de inibidores da bomba de prótons ou de antagonistas de H_2 agregados a antibióticos (CHAN; LEUNG, 2002; SUZUKI; NISHIZAWA; HIBI, 2010).

Contudo, há problemas. Como tratar úlceras quando falha a erradicação de *H. pylori*? Como prevenir o desenvolvimento e evitar a reincidência de úlceras em usuários de DAINE? Como tratar úlceras não relacionadas com a infecção por *H. pylori* ou ao uso de DAINE? Com efeito, indagações assim sugerem ser necessário investigar essa enfermidade para ampliar o escopo de conhecimentos acerca dela.

2.4 Drogas com ação antiulcerogênica

2.4.1 Inibidores da bomba de prótons

Há uma variedade de inibidores da bomba de prótons. Exemplos incluem: esomeprazol, dexlansoprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol e tenatoprazol (MULLIN *et al.*, 2009). Dos mais utilizados na prática clínica, omeprazol foi o primeiro a ser introduzido na terapêutica, em 1989. Desde então, tem sido utilizado para tratar distúrbios gastrintestinais e desordens ácido-pépticas, tais como úlcera péptica gastroduodenal, doença do refluxo gastroesofágico, condições hipersecretantes (como síndrome de Zollinger-Ellison), gastrinomas, esofagite e gastrite; além de ser associado à terapia antimicrobiana para erradicar a bactéria *Helicobacter pylori* (YASUDA *et al.*, 1995; KLOK *et al.*, 2003; ROBINSON; HORN, 2003; SINGH; TRIADAFILOPOULOS, 2005; BRAVO *et al.*, 2018).

Nos últimos anos, vários estudos de metanálise estabeleceram a eficácia do uso adjuvante de inibidores da bomba de prótons após terapia endoscópica em úlceras hemorrágicas de risco elevado. Mas há controvérsia quanto à dosagem ideal para prevenir a recidiva dessas úlceras.

Inibidores, quando administrados oralmente, são mais eficazes na prevenção da recidiva de úlceras hemorrágicas que a via intravenosa (LABENZ *et al.*, 1997; LAU *et al.*, 2000). Contudo, ainda permanece aberta a discussão sobre se as terapias orais e intravenosas são igualmente eficazes em resultados clínicos (TSAI *et al.*, 2009).

Ao impedir a produção de ácido clorídrico pelas células parietais do estômago, os inibidores da bomba de prótons se mostraram mais eficazes que os antagonistas dos receptores histaminérgicos do tipo 2 (cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina) (THOMSON *et al.*, 2003; WANNMACHER, 2004; WRITING COMMITTEE MEMBERS *et al.*, 2010). Também são capazes de manter o pH intragástrico superior a 4 por períodos de dez a dezoito horas/dia (JONES *et al.*, 1987; MINER, 2003; BRAGA; SILVA; ADAMS, 2012).

QUADRO 1. Medicamentos* mais prescritos nos Estados Unidos, período 2011–5

Medicamentos de topo por prescrições					
Prescrição dispensada	2011	2012	2013	2014	2015
Mercado total dos EUA	4,014	4,155	4,236	4,325	4,368
1 Levotiroxina	105	112	117	120	121
2 lisinopril	89	99	102	104	106
3 Acetomifeno/Hidrocodona	137	136	129	119	97
4 Atorvastatina	43	55	68	81	93
5 Metoprolol	76	83	84	85	86
6 Anlodipino	63	69	75	78	82
7 Metformina	59	68	73	77	80
8 Omeprazol	59	67	72	75	77
9 Albuterol	57	61	64	67	70
10 Sinvastatina	97	89	80	73	66
11 Gabapentina	33	39	44	51	57
12 Amoxicilina	54	53	54	54	56
13 Fluticasona	38	42	45	51	49
14 Hidroclorotiazida	48	51	50	49	49
15 Alprazolam	49	49	50	49	49
16 Azitromicina	56	55	49	47	48
17 Furosemda	42	44	46	47	46
18 Sertralina	38	40	42	44	46
19 Losartana	19	28	34	39	44
20 Tramadol	34	39	42	44	43

*O omeprazol foi o oitavo medicamento mais prescrito, gerando um alto custo em tratamentos médicos

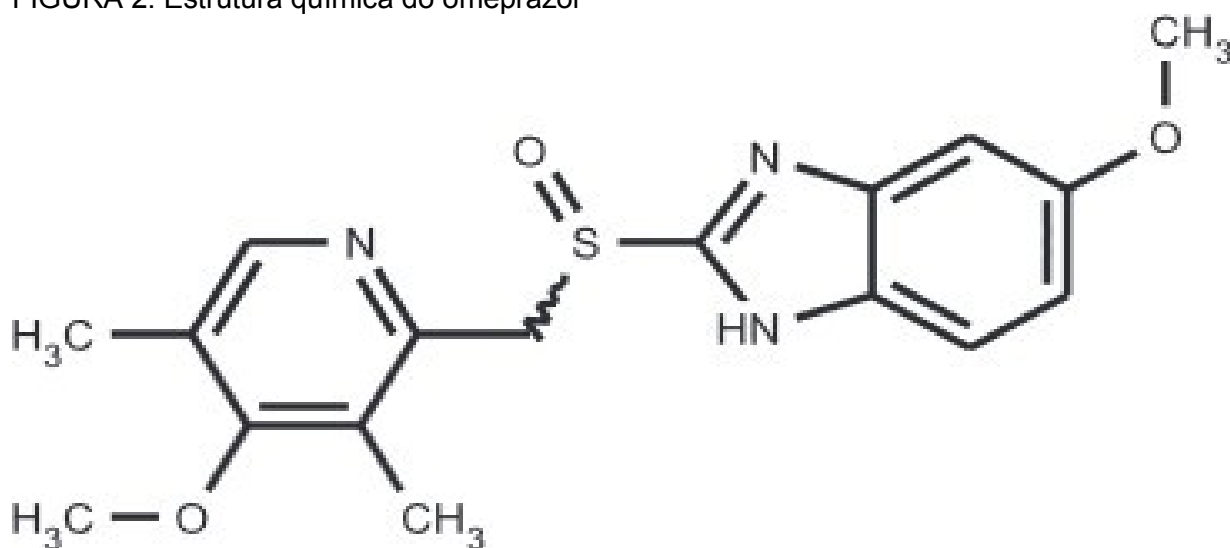
Fonte: adaptado de Aitken *et al.* (2016)

Segundo estudos realizados por Labenz *et al.* (1997) em dois grupos de sujeitos com úlceras hemorrágica, duodenal e gástrica, após administração de ranitidina (0,25 mg/kg/hora após um *bolus* de 50 mg) e omeprazol (8 mg/hora após um *bolus* de 80 mg), os sujeitos tiveram seu pH intragástrico elevado com rapidez (acima de 6); porém, aqueles que receberam omeprazol apresentaram manutenção de pH alcalino por tempo maior do que quem tomou ranitidina.

As estruturas químicas como os anéis de piridina e benzimidazol, bem como a cadeia $-\text{CH}_2\text{-SO}-$ são essenciais para que os inibidores da bomba de prótons tenham atividade farmacológica (FIG. 2) (KROMER, 1995; MINER, 2003). Na bomba de prótons, ou seja, na H^+/K^+ -adenosina trifosfatase (H^+/K^+ -ATPase), esses

inibidores agem seletiva e irreversivelmente. A bomba de prótons está localizada na membrana apical das células parietais e realiza o passo final da secreção ácida. O decréscimo da concentração de ácido no estômago auxilia na recuperação de úlceras, desinflamação da mucosa e na melhora de sintomas relacionados a doenças pépticas (BOPARAI; RAJAGOPALAN; TRIADAFILOPOULOS, 2008; ASCOLI; ALEGRE, 2012).

FIGURA 2. Estrutura química do omeprazol



Fonte: Lutz e Isoherranen (2012)

Receptores específicos localizados na membrana basolateral das células parietais respondem ao estímulo da gastrina, histamina e acetilcolina. A gastrina é capaz de estimular a secreção gástrica diretamente; porém, mais importante é sua ação como ativador potente das células enterocromafínicas da mucosa gástrica, que liberam histamina. A ativação de receptores basolaterais por esses mediadores induz uma cascata intracelular de liberação de mensageiros que ativam proteínas-quinases (OIRY *et al.*, 1999; WELAGE, 2003; ASCOLI; ALEGRE, 2012).

Em condições basais, as H^+/K^+ -ATPases são encontradas no interior de vesículas tubulares no citoplasma e permanecem inativas por serem impermeáveis ao íon potássio (K^+). Quando a célula parietal é acionada através de estímulos visuais e olfatório ou pela ingestão de alimentos, as membranas tubovesiculares se integram à membrana dos canalículos secretórios. A ATPase, então, é exposta ao K^+ do meio extracelular e começa a secretar prótons (H^+). O íon cloreto (Cl^-), que juntamente com H^+ formará o ácido clorídrico, é transportado ativamente para

canalículos secretórios que se comunicam com a luz das glândulas gástricas em troca de bicarbonato.

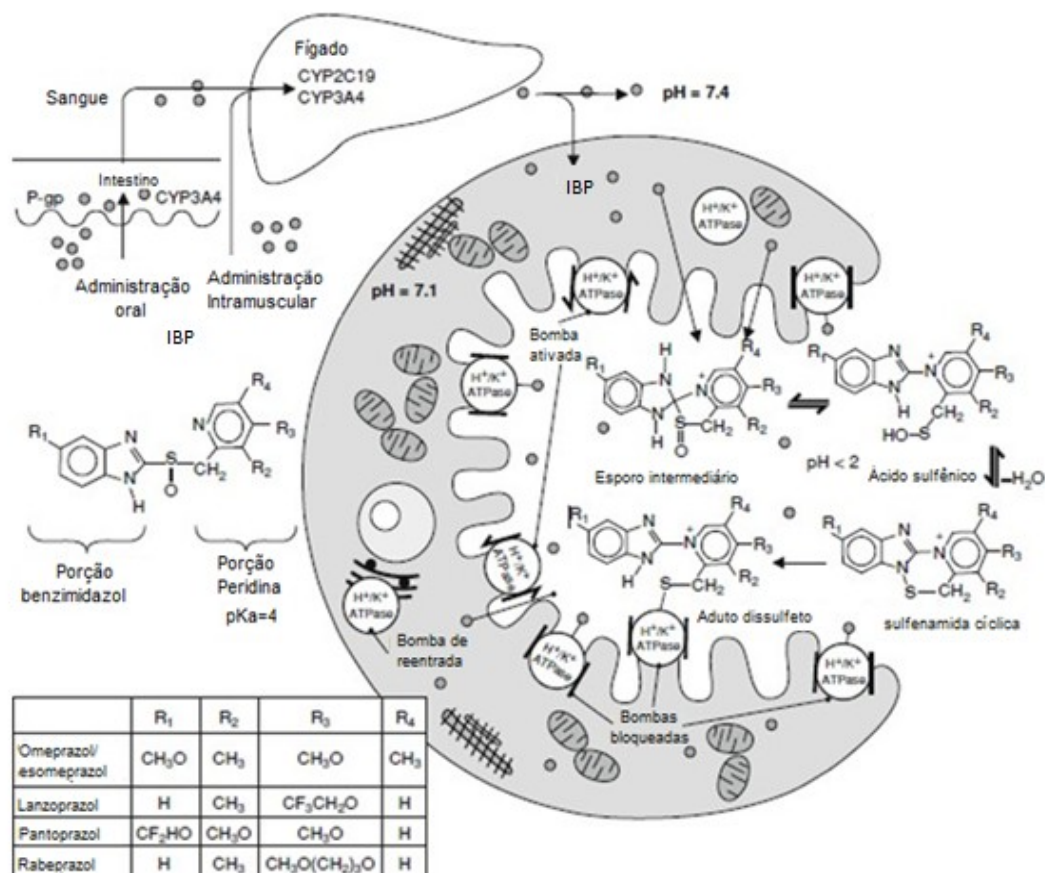
O omeprazol é uma base fraca. Sua absorção ocorre no duodeno, e suas moléculas atravessam com facilidade as membranas biológicas por serem desprotonadas, de modo que chegam aos canalículos secretórios das células parietais. Nesse local, o ambiente é ácido, com pH em torno de 1,0, o que leva à protonação da estrutura do omeprazol, resultando na perda da capacidade lipofílica. Como não podem mais atravessar as membranas, essas moléculas não conseguem reentrar na célula parietal, permanecendo no lúmen dos canalículos (ESPLUGUES, 2005; ASCOLI; ALEGRE, 2012).

Os inibidores da bomba de prótons são “pró-fármacos”, pois requerem ativação no organismo para exercer sua ação. As estruturas são ativadas só após a protonação dupla da molécula, resultando em um composto tetracíclico: o derivado sulfonamídico (SHI; KLOTZ, 2008; ASCOLI; ALEGRE, 2012). A protonação acontece nos nitrogênios do anel piridínico e benzimidazólico e resulta na forma ativa da droga. É esse composto que origina as pontes dissulfídricas com determinados resíduos cisteínicos do segmento luminal da bomba de prótons, produzindo o chamado “complexo inibitório” (FIG. 3). Embora a meia-vida plasmática do omeprazol seja curta (de meia hora a duas horas), sua ação farmacológica dura até quatro dias, resultado da natureza covalente e irreversível da ligação entre omeprazol e ATPase.

Mesmo quando há produção máxima de ácido, nem todas as células parietais são funcionais e nem todas as bombas de prótons em cada célula parietal ativada estão expostas nos canalículos. Portanto, enzimas não bloqueadas de início podem ser recrutadas; e de fato são responsáveis pela persistência da secreção de ácido. Após cinco dias de terapia contínua, é atingido um patamar estável de secreção ácida suprimida (ESPLUGUES, 2005; BOPARAI; RAJAGOPALAN; TRIADAFILOPOULOS, 2008; ASCOLI; ALEGRE, 2012).

A restauração completa da secreção de ácido depende da combinação de ativação das ATPases inativas e da síntese de novas ATPases (McTAVISH; BUCKLEY; HEEL, 1991; KROMER, 1995; KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2001; SACHS; SHIN; HOWDEN, 2006).

FIGURA 3. Mecanismo de ação do medicamento omeprazol



Fonte: adaptado de Ward e Kearns (2013)

O omeprazol é absorvido rapidamente ligando-se às proteínas plasmáticas (quase 95%), com biodisponibilidade oral variando de dez minutos a noventa minutos. Seu metabolismo acontece no sistema enzimático citocromo P450, sobretudo através da via CYP2C19 e, em menor escala, via CYP3A4, para hidróxi, dimetil e metabólitos sulfônicos (todos inativos). Atinge a concentração plasmática máxima entre meia hora e três horas e meia, com pico de quase duas horas (GRÁF. 1).

O início da ação antissecretora ocorre próximo de uma hora, com duração de 72 horas a 96 horas. Após a interrupção do tratamento, a atividade secretora retorna aos poucos, em um período de três dias a cinco dias. A meia-vida do omeprazol varia de trinta minutos a uma hora de acordo com idade, estado de saúde e polimorfismos genéticos dos pacientes. Por exemplo, em indivíduos com doenças

hepáticas crônicas esta pode ser de três horas e com doenças gástricas de uma hora (KUMAR *et al.* 2003).

A excreção do omeprazol acontece através da bile, bolo fecal e rins (RENBORG; SIMONSSON; HOFFMANN, 1989; LACY *et al.*, 2011).

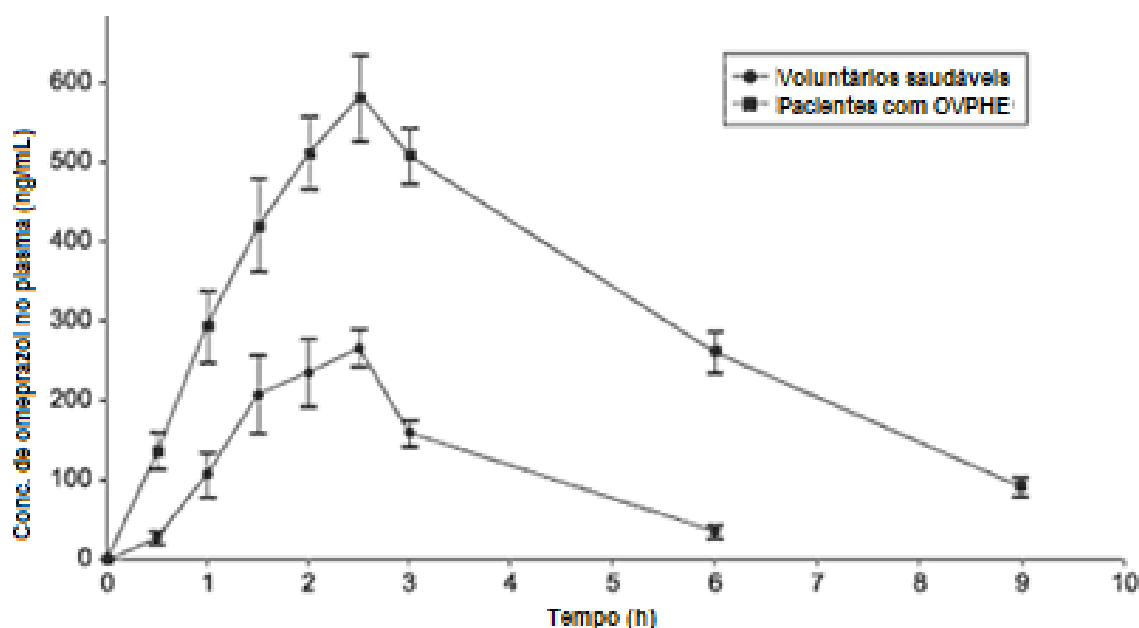


GRÁFICO 1. Curvas de absorção do omeprazol em voluntários sadios e em pacientes com obstrução venosa portal extra-hepática
Fonte: adaptado de Kumar *et al.* (2003)

2.4.1.2 Administração oral do omeprazol

A administração oral deve ser cautelosa no caso de sujeitos hospitalizados em uso de sonda e de crianças. Em uma avaliação da estabilidade do omeprazol solução oral (2mg/mL) preparado com conteúdo dos *pellets* de cápsulas — o qual foi dissolvido em bicarbonato de sódio a 8,4% —, as amostras permaneceram estáveis por trinta dias a 4°C, apresentando menos de 5% de perda. No entanto, em temperatura ambiente, apresentaram perda de 8% a 14% em catorze e dezoito dias, mudando a cor da preparação de branco para marrom (QUERCIA *et al.*, 1997; TRISSEL, 2005).

A administração do omeprazol com alimento diminui a sua absorção. Os grânulos com cobertura entérica (*pellets* gastrorresistentes) encapsulados em uma

camada externa de gelatina passam intactos pelo ambiente ácido do estômago. O revestimento entérico se dissolve quando entra no ambiente alcalino do intestino delgado, onde o fármaco é absorvido. Assim, é evitada a degradação pelo ambiente ácido do estômago (CHUN *et al.*, 1996; KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2001).

O omeprazol é um fármaco extremamente ácido-lábil que se decompõe com rapidez (dez minutos) em $\text{pH} < 5,0$ (SHARMA *et al.*, 2015). O horário de administração é fator importante no tratamento, por ser maior a efetividade quando as células parietais são estimuladas após a refeição; isso porque a quantidade de ATPases presentes nas células parietais aumenta após períodos de jejum. Assim, o momento ideal para administrar omeprazol é quando o estômago está vazio e seguido em breve (de trinta minutos a uma hora) por uma refeição (KATZ; FRISSORA, 2002; BOPARAI; RAJAGOPALAN; TRIADAFILOPOULOS, 2008; ASCOLI; ALEGRE, 2012).

2.4.1.3 Problemas relacionados ao uso de omeprazol

O número de agentes patogênicos conhecidos que infectam os humanos é cada vez maior. Se esse aumento reflete melhoria real da vigilância de detecção ou surgimento de patógenos, isso é incerto. Mas, no mundo todo, em média de três a quatro novas espécies de agentes patogênicos são detectadas na população a cada ano (GORTAZAR *et al.*, 2014). Como a acidez do estômago constitui uma das maiores defesas do organismo contra patógenos ingeridos, a perda da acidez estomacal normal tem sido associada à colonização do, em geral, estéril, trato gastrointestinal superior por micro-organismos como bactérias, vírus, fungos e protozoários, assim como à alteração da microflora intestinal (SHEEN; TRIADAFILOPOULOS, 2011; DE JAGER *et al.*, 2012). A infecção por tais patógenos pode ser responsável pela diarreia: efeito adverso mais frequente na terapia crônica com os inibidores da bomba de prótons, também é a maior causa da retirada desses medicamentos (LODATO *et al.*, 2010). Esses inibidores devem ser usados em indicações apropriadas e em doses adequadas para não se perder indevidamente a “barreira gástrica bactericida” do organismo.

Com efeito, em particular na população geriátrica, a hipocloridria pode gerar má-absorção de cálcio resultando em diminuição da densidade óssea, um facilitador da ocorrência de fraturas em combinação com a possível deficiência de vitamina

B12 secundária ao uso do omeprazol. Porém, há estudos que fornecem informações contraditórias em relação aos inibidores da bomba de próton e à absorção de cálcio (ALI; ROBERTS; TIERNEY, 2009; HANSEN *et al.*, 2010). Yanagihara *et al.* (2015) demonstraram que seu uso em longo prazo não alterou propriedades mecânicas do fêmur em ratos adultos, mas observaram desmineralização óssea do fêmur dos ratos submetidos à administração diária de 300 micromol/Kg/dia por 90 dias de omeprazol, o que pode sugerir predisposição a fraturas ósseas. Não por acaso, em maio de 2010, nos Estados Unidos, a organização *Food and Drug Administration* anunciou que deveria existir mudança nas bulas dos inibidores da bomba de prótons com o acréscimo da informação de que o uso desses medicamentos pode levar a risco de fratura óssea (MADANICK, 2011).

Por um mecanismo de *feedback*, o ácido gástrico inibe a secreção endócrina da gastrina pelas células G localizadas nas glândulas pilóricas (antro). Se a acidez gástrica é nitidamente reduzida, tais células secretam quantidades aumentadas de gastrina, levando à hipergastrinemia. A gastrina é um hormônio trófico que estimula a proliferação e o crescimento de certas células e tecidos. Assim, a utilização de omeprazol a longo prazo em humanos pode causar a proliferação de células e tumores carcinoides; embora, não tenham sido ainda claramente estabelecida como consequência do uso crônico desse medicamento (DE GIACOMO *et al.*, 1990). Cheung *et al.* (2018) mostraram que, após a aparente erradicação da *H. pylori* em pacientes que usaram inibidores da bomba de prótons a longo prazo, o risco de desenvolvimento de câncer gástrico aumentou em 2,4 vezes em relação a usuários de antagonistas de receptor H2.

A hipocloridria terapêutica é a ação central dos inibidores da bomba de prótons e bloqueadores dos receptores H2. Está associada ao aumento do crescimento bacteriano, à redução de nitrato em nitrito e à elevação da concentração de substâncias cancerígenas, tais como compostos nitrogenados no suco gástrico (MOLLER; NISSEN; MOSBECH, 1992). Em estudo populacional observacional realizado em Hong Kong, o uso de tais inibidores após a erradicação de *H. pylori* mais que dobrou o risco de câncer gástrico. Mesmo considerada segura, a terapia com esses medicamentos está relacionada ao agravamento da atrofia gástrica e risco de desenvolver o câncer gástrico (CHEUNG *et al.*, 2018).

Muitas interações fármaco-fármaco têm sido detectadas com o omeprazol, sendo a maioria derivada de afinidade elevada com as isoenzimas CYP2C19 e

CYP3A4 (FANG *et al.*, 2009). O omeprazol é um forte inibidor da atividade da CYP2C19 e, embora acreditasse que seu efeito na CYP2C19 hepática tivesse mais relevância, evidências indicam que sua inibição competitiva da CYP3A4 intestinal pode afetar o metabolismo de primeira passagem de vários medicamentos (BLUME *et al.*, 2006). Além disso, o omeprazol é um inibidor da P-gp que exerce o efluxo de substratos na parede intestinal para o seu lúmen (GRAF. 2). Assim, pode haver aumento da absorção de medicamentos, ou seja, elevação da concentração sérica quando administrados juntamente com o omeprazol (TAKANO; YUMOTO; MURAKAMI, 2006).

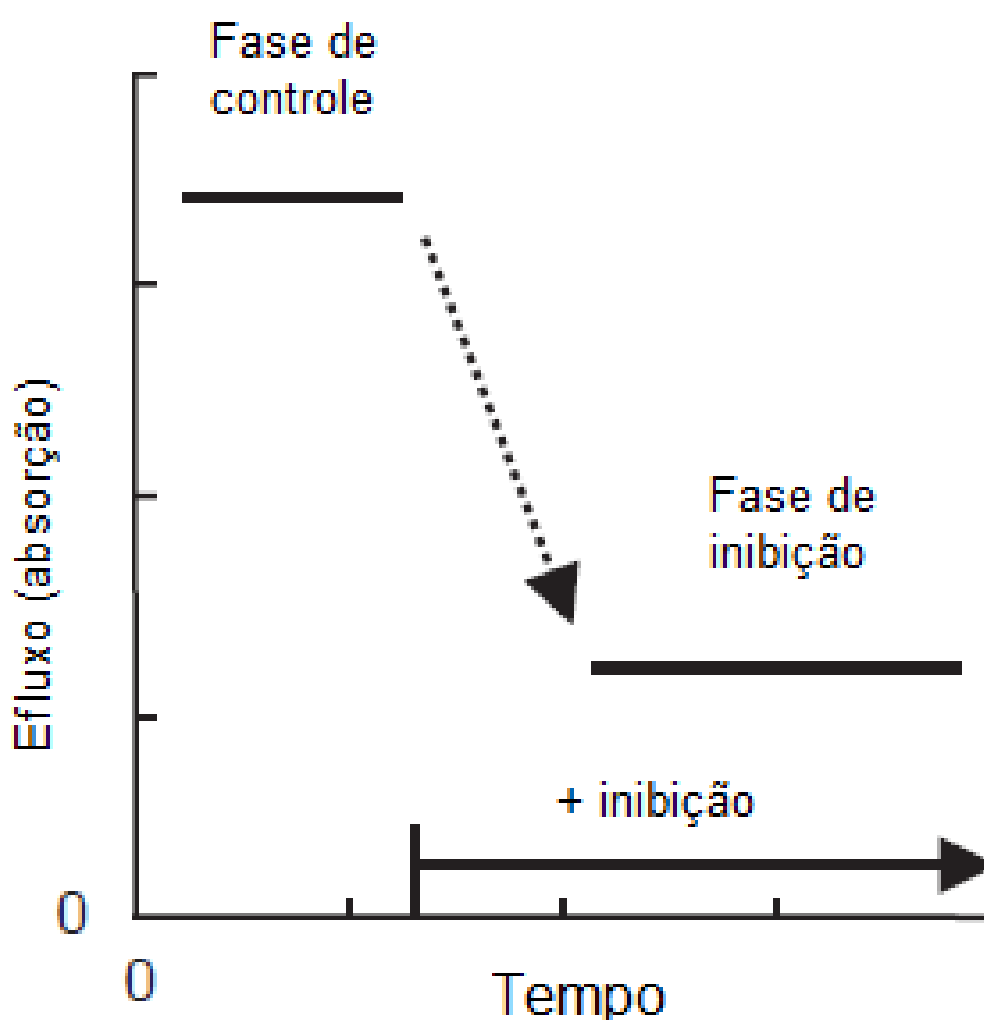


GRÁFICO 2. Diminuição do efluxo de um substrato do sangue para o lúmen intestinal com inibidor da P-gp

Fonte: adaptado de Takano, Yumoto e Murakami (2006)

Como exemplo podemos citar o antiagregante plaquetário clopidogrel, um pró-fármaco que requer ativação hepática pela enzima CYP2C19, enzima esta envolvida no metabolismo do omeprazol. Como consequência, a diminuição da conversão do clopidogrel na sua forma ativa, quando administrado junto com o omeprazol, pode ser uma das explicações para a resistência a clopidogrel. Vários estudos farmacodinâmicos sugerem que o omeprazol reduz o efeito antiplaquetário de clopidogrel, trazendo preocupações com a dupla utilização desses medicamentos, que pode conduzir a um risco aumentado de efeitos adversos cardiovasculares em comparação com sujeitos que não os receberam concomitantemente (BELL *et al.*, 2011; MADANICK, 2011).

Muitas vezes, os inibidores de bomba de prótons são necessários na gravidez em razão dos índices elevados de refluxo ácido que decorre da diminuição de tônus no esfíncter esofágico inferior, induzida por mudanças hormonais. Também há aumento da pressão intra-abdominal de um útero dilatado, o que piora a severidade de náuseas e vômitos. Mas é importante salientar que a exposição intrauterina ao inibidor não foi associada com aumento de risco de malformação congênita, mortalidade ou morbidade (MATOK *et al.*, 2012).

Por fim, o omeprazol pode induzir a permeabilidade gástrica para digoxina pelo aumento do pH. O aumento observado no fluxo gástrico após tratamento com esse medicamento é contínuo e quase imediato, abrindo a barreira paracelular gástrica acima do duodeno (GABELLO, 2010). Assim, sendo o duodeno o “destinatário” do conteúdo gástrico, este será afetado pelo pH do lúmen gástrico.

2.4.2 Antagonistas histaminérgicos do tipo 2

Os antagonistas dos receptores tipo 2 da histamina (H2) inibem a produção de ácido por competir reversivelmente com a histamina pela ligação aos receptores H2 na membrana basolateral das células parietais.

A cimetidina é o mais antigo dos antagonistas de receptor H2 empregados clinicamente e profilaticamente em condições que possam aumentar consideravelmente a acidez (SAMPAIO *et al.*, 1979; KUBECOVA *et al.*, 2011). Em humanos é absorvida com rapidez no trato gastrintestinal passando pelo metabolismo hepático, estando biodisponível em cerca de 70% após administração oral (PEDERSEN; MILLER, 1980). A meia-vida plasmática dura

cerca de uma a duas horas, mas pode ser prolongada na presença de hepatopatia, alimento ou nefropatia. A excreção é através da urina, com 60% do fármaco inalterado, por filtração glomerular e secreção tubular. O restante é biotransformado em sulfóxido inativo.

Após a administração, ocorre supressão de secreção de ácido gástrico por um período de duas horas a oito horas (SAMS *et al.*, 1997). Neste sentido, a cimetidina tem efetividade menor que a do omeprazol (URIBARRENA *et al.*, 1994; GISBERT, 2006).

2.4.3 Carbenoxolona

De ação anti-inflamatória e citoprotetora, a carbenoxolona é um mucotrófico derivado das raízes e dos rizomas do alcaçuz. Seu mecanismo de ação se relaciona com o aumento dos níveis de prostaglandinas ao inibir as enzimas que promovem seu catabolismo. Níveis elevados de prostaglandinas aumentam a secreção de muco e bicarbonato, por consequência os mecanismos de proteção da mucosa contra ácido clorídrico e pepsina. Além desse mecanismo, ela aumenta os níveis de adenosina- monofosfato cíclico por inibição das fosfodiesterases da mucosa e por inibição da secreção de pepsina. No entanto, o aumento da produção de muco intestinal e sua atividade mineralocorticoide inviabilizaram sua utilização terapêutica (STEWART *et al.*, 1990; BIGHETTI; ANTÔNIO; DE CARVALHO, 2002).

2.5 Drogas com ação ulcerogênica

2.5.1 Anti-inflamatórios não esteroides

Os anti-inflamatórios não esteroides como a indometacina são fármacos cujo efeito inclui, ainda, o efeito analgésico e o antipirético. A indometacina derivada do ácido indolacético e o mecanismo de ação consiste na inibição da ciclooxigenase (COX), portanto na inibição da produção de prostaglandinas e tromboxanos (KAPUR; CHANG, 2007). A indometacina é um inibidor não seletivo, inibe as mesmas enzimas de forma reversível e não seletiva. As ações anti-inflamatória, antipirética e analgésica decorrem da inibição da COX-2 (produzida de forma induzida), enquanto os efeitos indesejáveis resultam da inibição da COX-1 (produzida de forma constitutiva). Os efeitos colaterais incluem gastrite (podem

provocar hemorragia por lesões de úlceras pépticas), disfunção plaquetária, comprometimento renal e broncoespasmo (TAKEUCHI; AMAGASE, 2018).

As drogas anti-inflamatórias não esteroides (DAINE) são amplamente utilizadas há séculos no tratamento e prevenção de vários distúrbios. Os benefícios terapêuticos das DAINES incluem alívio da febre, dor e inflamação (CILLIERS; ADLER; SALOOJEE, 2015; CREMONESI; CAVALIERI, 2015; ENTHOVEN, *et al.*, 2016). Porém, as DAINES podem aumentar o risco de desenvolver úlcera gástrica, acidente vascular encefálico e sangramento gastrointestinal (KANG *et al.*, 2011; DEHMER, *et al.*, 2016). A indometacina, utilizada neste estudo, é comumente usada e considerada um modelo experimental clinicamente apropriado para a indução de úlcera gástrica (ZAGHLOOL *et al.* 2019).

A agressão das DAINES ao trato gastrointestinal continua a ser um impedimento severo ao seu uso para tratar doenças inflamatórias crônicas (NG; CHAN, 2010; ARAFA KESHK *et al.*, 2017). Os mecanismos pelos quais esses medicamentos produzem danos no estômago são subdivididos em ações locais (tóxicas) e ações sistêmicas (WALLACE, 2008).

Um dos primeiros efeitos reconhecidos das DAINES na mucosa gástrica foi sua capacidade de reduzir o fluxo sanguíneo da mucosa, tornando-a mais suscetível aos danos induzidos por irritantes luminiais prejudicando, desta forma, o processo de cicatrização (WALLACE; MCKNIGHT, 1990; WALLACE, 2000; BRZOZOWSKI *et al.*, 2001). Wallace (2001b) mostrou que além do fluxo sanguíneo reduzido, o acúmulo de neutrófilos na mucosa gástrica contribuiu para a patogênese da úlcera induzida pelas DAINES. Além disso, verificou-se que a administração destas desencadeia a adesão de leucócitos (sobretudo neutrófilos) ao endotélio vascular (ASAKO *et al.*, 1992; WALLACE *et al.*, 1993; HUDSON *et al.*, 1993).

A adesão leucocitária induzida pelas DAINES parece ser mediada pela expressão da molécula de adesão intercelular (ICAM)-1 no endotélio vascular (WALLACE *et al.*, 1993; ANDREWS; MALCONTENTI-WILSON; O'BRIEN, 1994). Provavelmente, o efeito gastroprotetor exercido pelo tacrolimo no presente trabalho deriva de sua capacidade de inibir a expressão de ICAM-1 e, conseqüentemente, a adesão de leucócitos (HU *et al.*, 2017; DUTTA *et al.*, 2017).

2.5.2 Etanol

O uso de etanol na indução de úlceras é realizado através de procedimentos simples e reprodutíveis, com a administração de diferentes quantidades (0,5 a 2 mL) de etanol concentrado (50-100%). Dependendo da quantidade de etanol administrada, entre 10 e 40% da porção glandular dos estômagos de ratos e camundongos se tornam cobertas por lesões hemorrágicas e úlceras, que são observadas entre 1-2 horas após a administração. Estudos feitos com base no tempo do modelo demonstram que a maior parte das lesões se forma dentro de 1-3 minutos do contato do etanol com a mucosa (GLAVIN; SZABO, 1992). Por ser um modelo multifatorial na indução de úlceras gástricas, é amplamente utilizada pela comunidade científica para testar possíveis candidatos com atividade antiulcerogênica (DE-FARIA *et al.*, 2012; LUIZ-FERREIRA *et al.*, 2012; TAKAYAMA *et al.*, 2016).

2.5.3 Ácido acético

O modelo de úlcera de ácido acético tornou-se bem estabelecido na comunidade científica. As razões ao uso frequente como modelo de úlcera crônica são: 1- O procedimento de indução de úlcera é bastante simples. 2- Os modelos de úlcera se parecem muito com úlceras humanas com características patológicas e mecanismos de cura. 3- As úlceras respondem bem a vários medicamentos antiulcerogênicos (OKABE; AMAGASE, 2005)

2.6 Tacrolimo

O surgimento de técnicas cirúrgicas no início do século XX juntamente com os avanços nos estudos sobre imunossuppressores e o estabelecimento de transplantes de órgãos com mais segurança aumentaram significativamente a expectativa de vida dos pacientes transplantados.

Na década de 1960, com o avanço nos conhecimentos imunológicos sobre rejeição em transplantes, o uso de imunossuppressores começou a ganhar atenção na medicina. Dentre eles o tacrolimo, fármaco administrado em transplantes renais, cardíacos e hepáticos (KNOLL; BELL, 1999; LEE *et al.*, 2015; JUNG *et al.*, 2019).

A formação do nome tacrolimo, do inglês *tacrolimus*, inclui *t* de Tsukuba, montanha onde a amostra de solo foi extraída; *acrol* de macrolídeo e *imus* de imunossupressor (GUPTA; ADAMIAK; CHOW, 2002). Descoberto em 1984, o tacrolimo é um fármaco da classe dos macrolídeos isolado de *Streptomyces tsukubaensis*, uma espécie de actinobactéria.

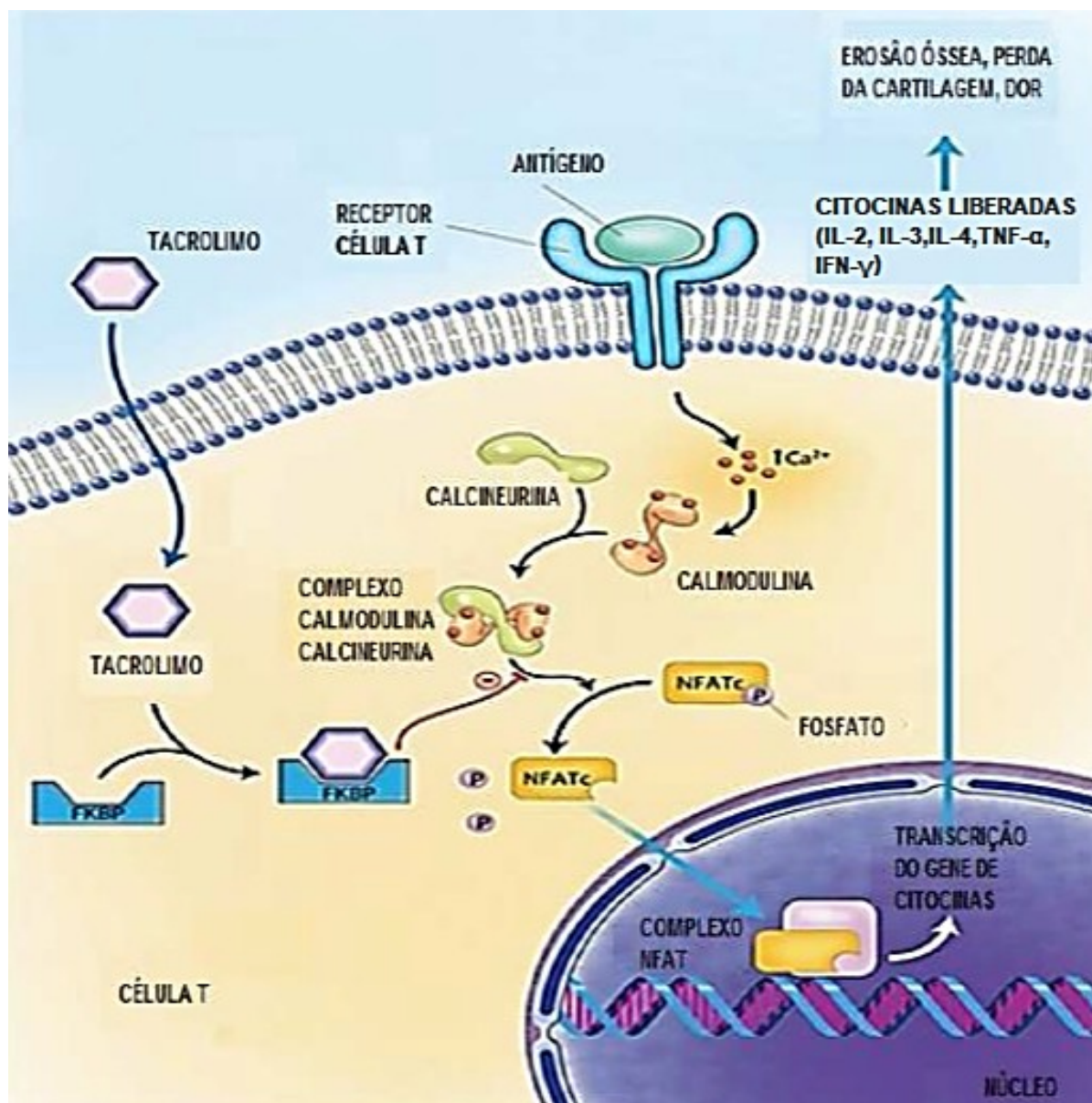
O tacrolimo é um fármaco utilizado para evitar rejeição no transplante de órgãos, tratar dermatite atópica, psoríase e artrite reumatoide (McCORMACK; KEATING, 2006; MARTÍN EZQUERRA *et al.*, 2006; NAKAGAWA, 2006; WENTE *et al.*, 2006; KITAHARA; KAWAI, 2007). Em cápsula, quando aberta, o fármaco tem dispersibilidade rápida e capacidade de se manter em estado solubilizado independentemente do pH do meio de dissolução (BORHADE; NAIR; HEGDE, 2008).

O efeito imunossupressor do tacrolimo deriva da ação de inibir seletiva e irreversivelmente a calcineurina e, por consequência, a ativação dos linfócitos T, prevenindo a formação de interleucinas responsáveis pela ativação e proliferação das células T. Além disso, tem um efeito inibitório na imunidade humoral, inibindo a proliferação de células B. Portanto, a atividade imunossupressora de tacrolimo seria clinicamente evidente pela redução de linfócitos T e B no sangue periférico e pode ser usada como marcador farmacodinâmico de tal medicamento (BORHADE; NAIR; HEGDE, 2008).

Assim como a ciclosporina A, outro fármaco imunossupressor, o tacrolimo pertence à classe de imunossupressores denominados inibidores da calcineurina (ROEHRL *et al.*, 2004). Mesmo pertencente à mesma classe de imunossupressores, estudos revelam que o tacrolimo tem ação cem vezes mais potente que a ciclosporina A (ALLISON, 2000).

Seu mecanismo de ação envolve a formação de um imunocomplexo por meio da ligação do fármaco à proteína intracelular FKBP-12. Esse complexo promove a inibição da calcineurina fosfatase, enzima envolvida na desfosforilação e consequente ativação do fator nuclear de linfócitos T ativados (NF-AT), fator este necessário para a expressão gênica de citocinas que ativam os linfócitos T (ROEHRL *et al.*, 2004). Dessa forma, a inibição da calcineurina pelo tacrolimo bloqueia a produção e liberação de citocinas diversas, incluindo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-2 (IL-2) e interferon gama (IFN- γ) pelas células T, com consequente supressão da imunidade (FIG. 4) (VENKATESH *et al.*, 2004).

FIGURA 4. Mecanismo de ação celular do tacrolimo



Fonte: adaptado de Dutta e Ahmad (2011)

A atividade da calcineurina depende do cálcio que regula a função de uma variedade de tecidos, controlando cascatas de sinais celulares (BAUKAL *et al.*, 1994). A calcineurina, expressada também nas células parietais, desempenham função na mediação de ações secretoras das células parietais gástricas (BROWN; CHEW, 1989). Desta forma, o tacrolimo ao inibir a calcineurina, inibe também o aumento da secreção de pepsinogênio de células tratadas com toxina da cólera (RAUFMAN; LIN; RAFFANIELLO, 1996).

O tacrolimo foi aprovado pela Food and Drug Administration em 1994 para uso em transplante de fígado e sua utilização estendida para transplantes de rim, coração, intestino delgado, pâncreas, pulmão, traqueia, pele, córnea e membros inferiores e superiores (PETERS *et al.*, 1993).

A farmacocinética do tacrolimo é bastante complexa. A biodisponibilidade deste fármaco é variável e incompleta, girando em torno de 4 a 89% (BARROS *et al.*, 1987), com biodisponibilidade oral em crianças de 7 a 55% e adultos de 7 a 32% (LACY *et al.*, 2011). O pico de concentração ocorre com quase duas horas (GRAF. 3). A biodisponibilidade absoluta varia entre 6% e 56% (média de 25%) em sujeitos transplantados com vários graus de disfunção hepática.

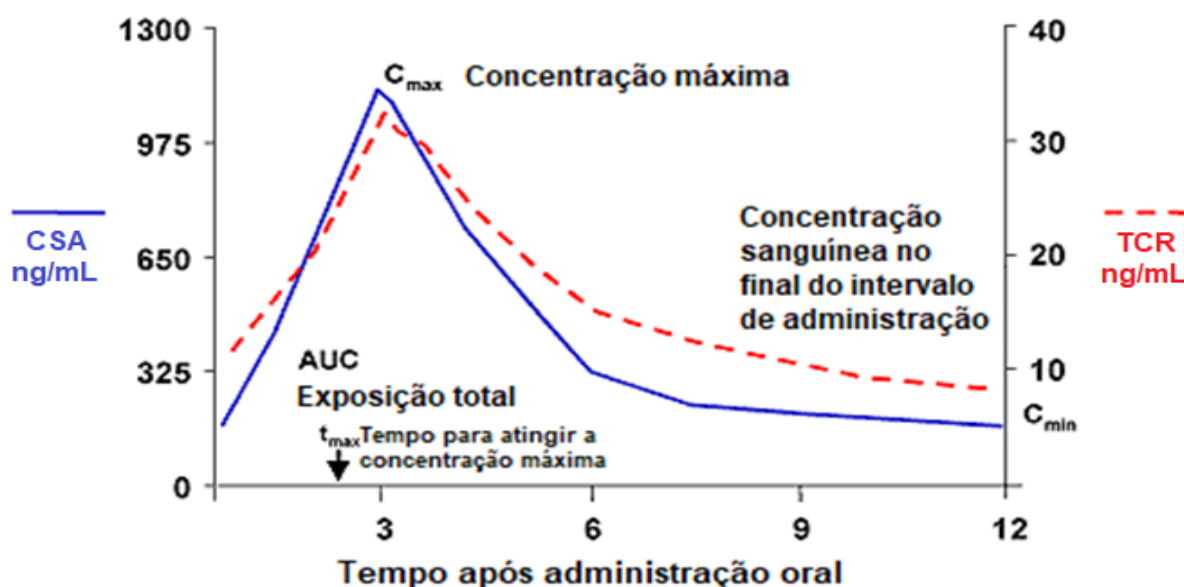


GRÁFICO 3. Curvas de absorção de tacrolimo e ciclosporina A
Fonte: adaptado de Smith (2002)

A sua excreção dá-se pela bile após o metabolismo, sendo aproximadamente 93% pelas fezes e menos de 2% como fármaco inalterado na urina indicando que as alterações na função renal não afetam a eliminação do tacrolimo (CHRISTIANS *et al.*, 1996). A meia-vida deste fármaco é variável, de 2,1 a 36 horas, com média de 10 horas em sujeitos transplantados hepáticos e 23 a 46 horas em voluntários saudáveis; sua depuração plasmática (*clearance*) é de 5,8 a 103 mL/min/kg, sendo mais rápida em crianças e reduzida no caso de disfunções hepáticas (STAATZ; TETT, 2004).

Esse imunossupressor é altamente distribuído em células vermelhas do sangue. O tacrolimo é eliminado, sobretudo, por metabolismo hepático, em oito possíveis metabólitos — o mais importante é o 31-dimetil tacrolimo, que mostra mesma atividade que o tacrolimo (*in vitro*). A eliminação do fármaco também é susceptível à indução e inibição de enzimas hepáticas de metabolização, indicando que a disfunção hepática prejudicará a eliminação do fármaco. Em geral, as concentrações plasmáticas do tacrolimo são normalmente mais elevadas em sujeitos com disfunção hepática quando comparados com sujeitos com função hepática normal (LACY *et al.*, 2011).

A metabolização é mediada pelas enzimas 3A4 e 3A5 do citocromo P450 no fígado e intestino (CHRISTIANS *et al.*, 1996; PREISSNER *et al.*, 2010). Já foram identificadas 57 CYPs humanas ordenadas em 18 famílias e 43 subfamílias. A CYP3A4 pode metabolizar ao menos 422 drogas (PREISSNER *et al.*, 2010). As enzimas CYP3A catalisam a oxidação de várias drogas lipofílicas: inibidores da calcineurina, nifedipina e eritromicina (MATSUDA *et al.*, 1996).

As espécies usualmente utilizadas em estudos pré-clínicos são camundongos, ratos, cães, coelhos e macacos. Entretanto, o metabolismo de fármacos nessas espécies nem sempre representa as mesmas etapas metabólicas envolvidas na biotransformação humana. Em humanos as isoformas do CYP 450 são as responsáveis por 90% do metabolismo dos fármacos atualmente no mercado, destacando-se as subfamílias 3A4, 2D6, 2C9, 2C19, 2E1 e 1A2 (SHEAR; APILBERG, 1988). Em outras espécies animais, entretanto, não são observadas as mesmas enzimas predominando na biotransformação de fármacos. Em ratos, por exemplo, as enzimas participantes em maior extensão pertencem as subfamílias 1A1, 1A2, 2A1, 2B1, 2B2, 2C11, 2D1, 2E1 e 3A1. Pode-se observar que a enzima em comum entre humanos e ratos, pertencem à família CYP1A2, entretanto sua contribuição no metabolismo humano não é majoritária (ANDRADE *et al.*, 2013). No entanto, por serem modelos mais parecidos com humanos, estudar as possíveis interações utilizando animais de experimentação pode trazer contribuições para a prática clínica.

Particularmente, a enzima CYP3A5 desempenha função importante na farmacocinética do tacrolimo (DAI, 2006). A coadministração de rifampicina, um indutor do CYP3A, reduz significativamente a biodisponibilidade do tacrolimo no intestino. Por outro lado, o cetoconazol, inibidor potente da CYP3A, aumentou a

biodisponibilidade de tacrolimo em sujeitos com transplante renal (ZHENG *et al.*, 2012). Segundo Hosohata *et al.* (2009), estudos sobre transplantes de fígado apresentaram associação significativa entre polimorfismos nos genes CYP2C19 e CYP3A5 e doses ajustadas de tacrolimo.

O tacrolimo não tem interferência da bile na absorção, o que é uma vantagem relevante no caso de transplantes hepáticos: leva a uma ação mais eficaz desse medicamento (VENKATARAMANAN *et al.*, 1991; 1995).

Na distribuição, o tacrolimo apresenta afinidade de 99% com as proteínas plasmáticas, em especial a albumina e alfa-1-glicoproteína ácida.

Existem numerosos fatores envolvidos na administração de medicamentos por via oral. No entanto a biodisponibilidade oral observada de um agente terapêutico particular pode ser influenciada em várias situações: na entrega para o intestino (esvaziamento gástrico, pH, comida), absorção do lúmen (dissolução, lipofilicidade, tamanho de partícula, captação ativa), metabolismo intestinal (fase I e/ou fase II, enzimas), extrusão ativa (bombas de efluxo de drogas), e subsequente extração hepática de primeira passagem (WACHER *et al.*, 1998).

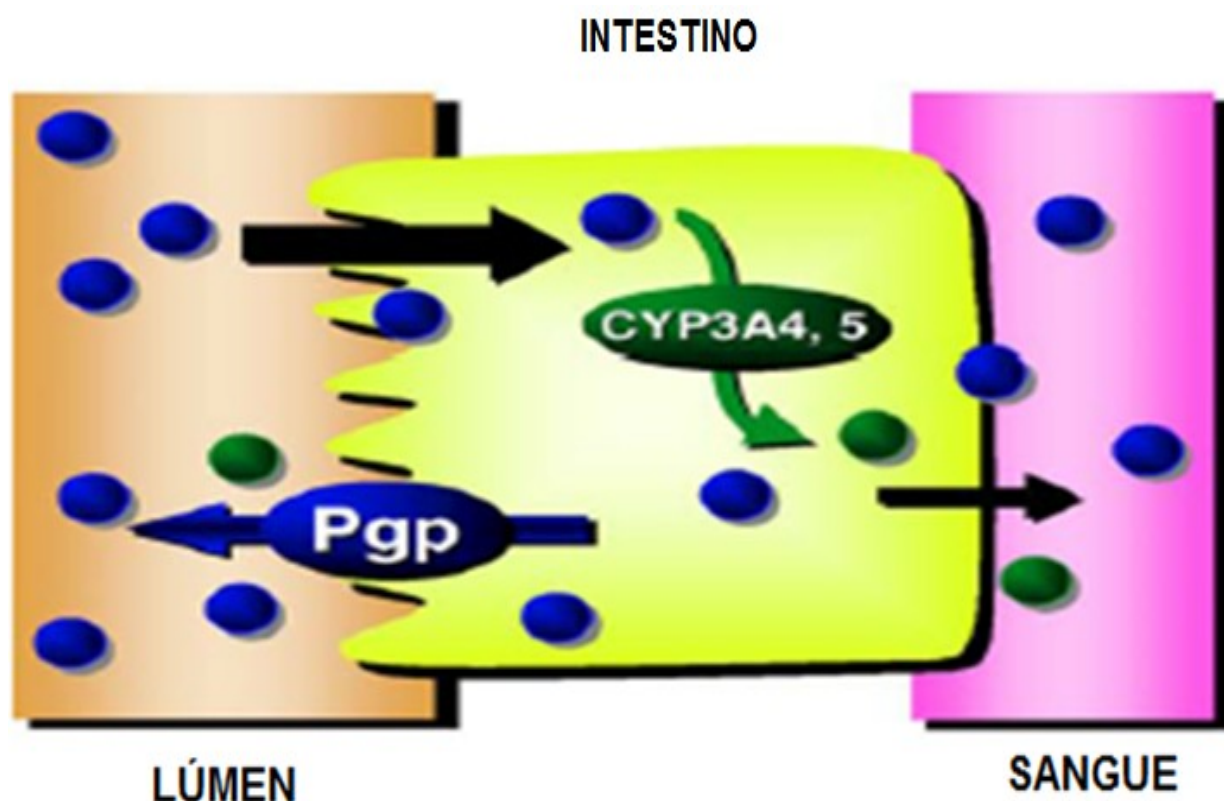
Pacientes em terapia plurimedicamentosa necessitam de monitoramento periódico, especialmente quando utilizam medicamentos com margem terapêutica estreita como o tacrolimo. Assim, faz-se necessário acompanhamento periódico dos metabólitos produzidos por esses fármacos no organismo, destacando-se os imunossupressores (ELLENHORN *et al.*, 1990; GARCIA *et al.*, 2004).

O tacrolimo apresenta grau elevado de variabilidade interpaciente e intrapaciente e pode ter efeitos secundários potencialmente graves, como rejeição do órgão transplantado no caso de uma dosagem medicamentosa muito baixa ou nefrotoxicidade, neurotoxicidade, perturbações gastrintestinais, diabetogênese, hipertensão e complicações malignas quando usado em doses mais altas (STAATZ; TETT, 2004; WALLEMACQ *et al.*, 2009).

Barbarino *et al.* (2013) relataram, em uma revisão sistemática, que o tacrolimo apresenta forte correlação inversa entre a relação concentração/dose desse fármaco e níveis de P-gp durante os primeiros sete dias após o transplante de fígado. Além dos enterócitos, a P-gp transporta drogas em membranas de hepatócitos, néfrons e linfócitos. Portanto, a concentração real de tacrolimo disponível para imunossupressão dentro dessas células pode ser influenciada pelo seu teor de P-gp.

Interações medicamentosas ocorrem, acima de tudo, quando o tacrolimo é coadministrado com inibidores ou indutores do CYP3A ou P-gp (FIG. 5). Além de polimorfismos genéticos do receptor e do doador, uma grande variedade de fatores não genéticos é capaz de influenciar a farmacocinética de tacrolimo: população transplantada estudada, tempo do transplante, formulação da droga administrada, função hepática do paciente, tamanho do aloenxerto, idade do paciente, etnia e peso, níveis de hematócrito, albumina e lipoproteína do paciente, ritmo circadiano, coadministração com alimentos, diarreia e medicações concomitantes que induzem ou inibem a CYP3A ou P-gp. Em conclusão, os autores relataram que a inconsistência geral dos estudos pode estar relacionada com a variabilidade étnica, o número pequeno de pacientes e ensaios farmacocinéticos inespecíficos. Estudos maiores e metanálises que presumam a etnia e o genótipo do doador e do receptor podem ajudar a resolver parte dessa variabilidade.

FIGURA 5. Papel da P-gp e CYP3A4/5 no manejo entero-hepático de tacrolimo

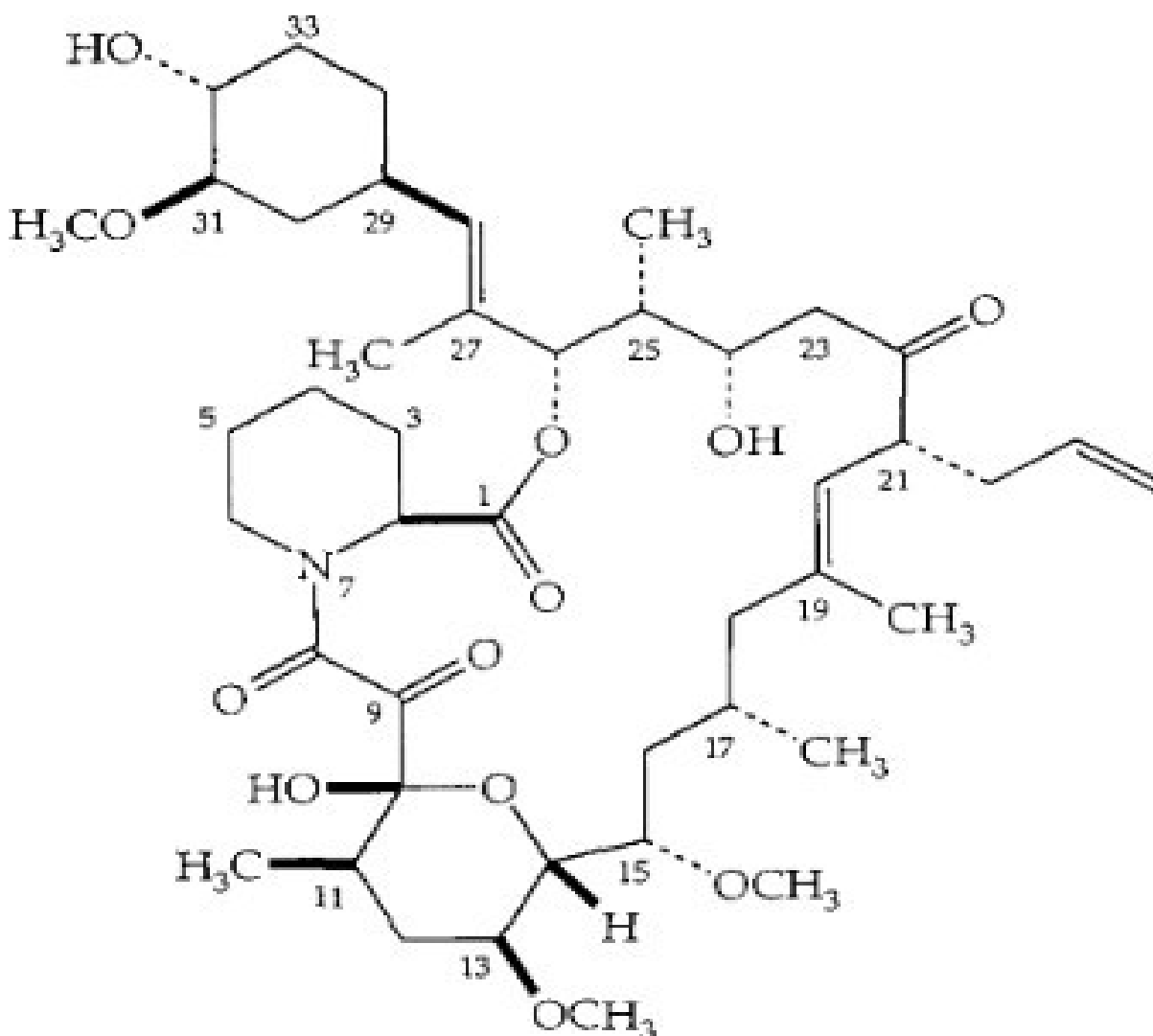


Símbolos azuis e verdes representam a forma inalterada e metabolito, respectivamente

Fonte: adaptado de Masuda e Inui (2006)

Além disso, mais estudos sobre a farmacocinética, farmacodinâmica e aspectos genéticos desses medicamentos devem contribuir para o trabalho médico quanto a evitar os efeitos colaterais graves associados ao tacrolimo (FIG. 6). A genotipagem no pré-tratamento com esse fármaco pode prevenir efeitos adversos como a nefrotoxicidade, rejeição ou neurotoxicidade, além do impacto significativo sobre a saúde e bem-estar dos pacientes.

FIGURA 6. Estrutura química do tacrolimo



Fonte: Itoh e Navia (1995)

Armstrong e Oellerich (2001) sugeriram que a administração do tacrolimo após transplantes hepáticos e renais apresenta eficácia elevada contra a rejeição aguda; porém, os efeitos colaterais nefrotóxicos e neurotóxicos têm sido frequentes.

O tacrolimo pode ser o imunossupressor de escolha para minimizar desconfortos gástricos e diminuir os riscos de instabilidade das drogas imunossupressoras. Em relato de caso sobre um transplante de pulmão, um sujeito teve a ciclosporina substituída pelo tacrolimo e apresentou melhora significativa na disfunção gástrica (PIRSCH *et al.*, 2000). Apesar desses resultados, desconforto gástrico e gastroenterite são efeitos colaterais ainda presentes nos pacientes tratados com tacrolimo (BAUMGART; MACDONALD; FEAGAN, 2008).

2.6.1 *Tacrolimo em gestantes*

Trabalhos realizados com o monitoramento de tacrolimo durante a gestação sugeriram que a atividade intrínseca da CYP3A aumenta em cerca de 25% a 100% durante a gestação. O volume sanguíneo cresce, diminuindo a concentração de hematócrito e a concentração de proteínas plasmáticas. Essas mudanças contribuem para aumentar a fração livre do tacrolimo no plasma. Na gestação, as concentrações de tacrolimo não ligados podem quase duplicar antes do parto, do que podem advir implicações clínicas importantes (ZHENG *et al.*, 2012).

Segundo Zheng *et al.* (2012) deve-se dosar o tacrolimo durante a gravidez e pós-parto para manter as concentrações mínimas do fármaco no sangue da gestante. Kainz *et al.* (2000), em uma análise retrospectiva de cem gestações de 84 mulheres que receberam tacrolimo para imunossupressão terapêutica antes e durante a gestação, 71 evoluíram, resultando em 68 nascimentos; e 24 não evoluíram, gerando abortos espontâneos ou eletivos. Quatro dos nascidos sobreviventes tinham malformações congênitas, enquanto nenhum dos 24 fetos abortados exibiu malformações detectáveis. A idade gestacional foi fornecida por 63 dos recém-nascidos, revelando a taxa de prematuridade de 59%. Embora a média de peso ao nascer tenha sido 2.573 gramas, apenas 10% das crianças estavam fora da faixa de peso. Vale ressaltar que as pacientes além do uso do tacrolimo, tinham comorbidades que provavelmente interferiram nos resultados encontrados.

2.6.2 *Administração oral do tacrolimo*

Embora muitos fármacos sejam lipofílicos o suficiente para atravessar passivamente as membranas celulares, sabe-se que muitos deles precisam ser transportados ativamente para o interior das células. Esse fato apresenta

consequências significativas quanto à biodisponibilidade oral (transporte nos enterócitos ou excreção ativa na luz intestinal), ao metabolismo hepático (transporte nos hepatócitos para o metabolismo enzimático e excreção na bile) e à depuração renal (transporte nas células tubulares proximais e excreção na luz tubular). Esses processos são mediados por moléculas importantes. A proteína de resistência a múltiplas drogas 1 (MDR1) transporta ativamente compostos de volta à luz intestinal. Esse processo limita a biodisponibilidade oral de vários fármacos (ZHANG *et al.*, 2006).

Hashida (2001) sugeriu que a posologia do tacrolimo deve ser definida com consideração de alguns fatores, como a variação intestinal do gene MDR1: quanto maior for sua expressão, menor será a biodisponibilidade desse medicamento imunossupressor.

O transportador de drogas transmembranares P-gp, produto do gene MDR1, funciona como bomba de efluxo de drogas, dependente de adenosina trifosfato (ATP), responsável pelo transporte de efluxo de xenobióticos, incluindo fármacos, para a parte externa das células do fígado, rins, cérebro e trato gastrointestinal. A P-gp afeta a farmacocinética de fármacos estruturalmente e farmacologicamente distintos. Uma inibição ou indução da P-gp mediante a coadministração de fármacos, alimentos ou constituintes de extratos vegetais pode resultar em interação farmacocinética, causando toxicidade ou subtratamento. A P-gp tem a função de proteção contra agentes estranhos ao organismo, excretando esses componentes na bile, na urina e no lúmen intestinal, além de prevenir sua acumulação no cérebro (ZHANG *et al.*, 1998).

Os inibidores da P-gp como o omeprazol podem aumentar a acumulação intracelular de seus substratos através da diminuição do transporte de efluxo desses substratos, da porção basal para a apical das células; acima de tudo, na parede intestinal para o seu lúmen, podendo aumentar a absorção de medicamentos e, assim, elevar a concentração sérica (HEBERT, 1997; TAKANO; YUMOTO; MURAKAMI, 2006). O aumento da permeabilidade ao fármaco após a inibição da P-gp permite uma previsão razoável do provável impacto que a P-gp terá sobre os níveis desse fármaco no plasma após a administração oral (GRAF. 4). No intestino, os níveis elevados de P-gp expressos podem limitar diretamente a absorção pela via oral (COLLETT *et al.*, 2004).

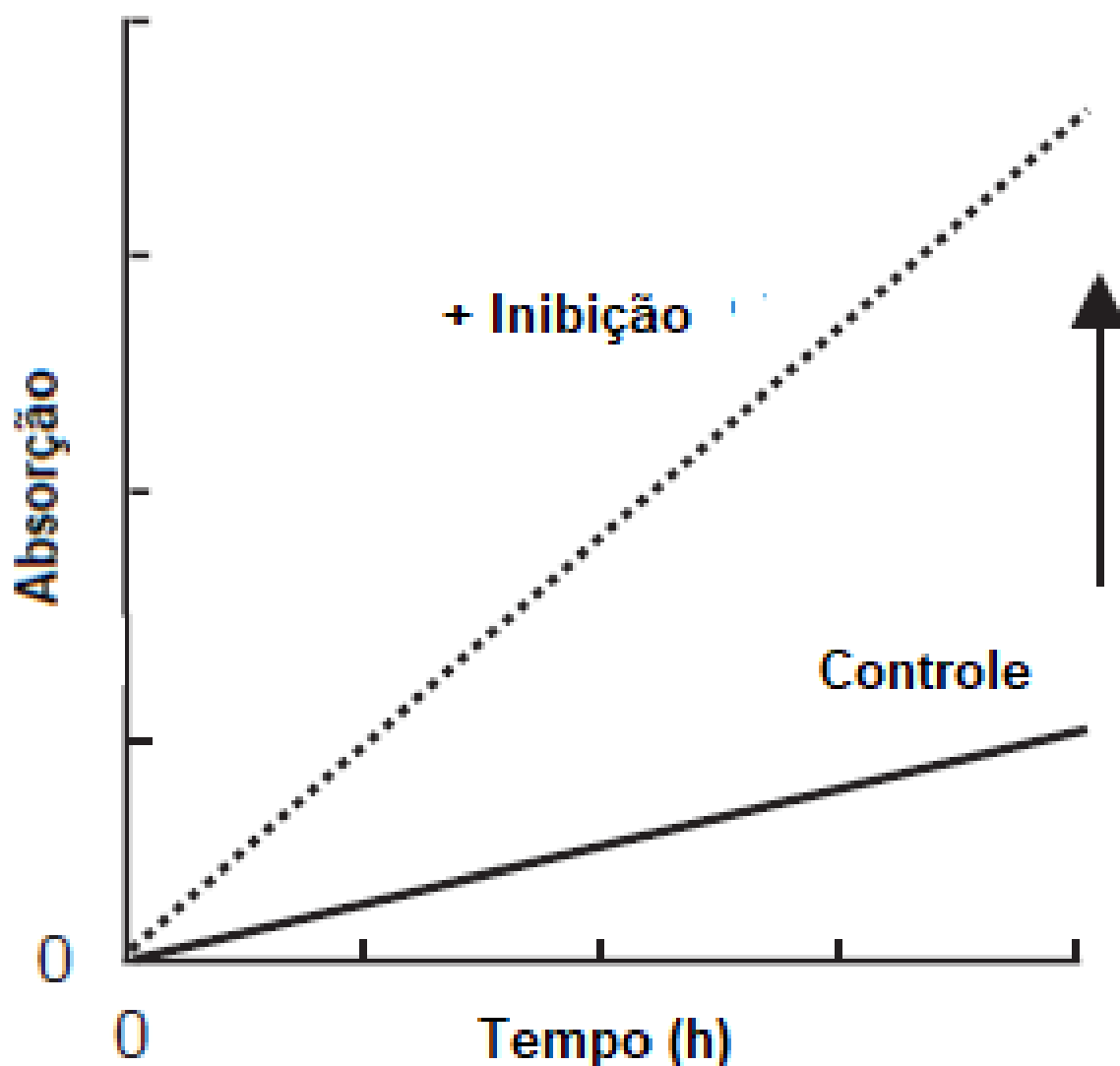


GRÁFICO 4. Absorção de um substrato no lúmen intestinal com um inibidor da P-gp
 Fonte: adaptado de Takano, Yumoto e Murakami (2006)

Oellerich *et al.* (1998) demonstraram que o nível residual mínimo do tacrolimo no sangue total deve ser mantido entre 5 e 15 ng/mL, para obter ótima eficácia e segurança em sujeitos transplantados renais.

Segundo a portaria que regulamenta o protocolo clínico e as diretrizes terapêuticas para imunossupressão no transplante renal, a administração deve ser de 0,1 a 0,2 mg/Kg de peso, duas vezes ao dia, por via oral. Como protocolo inicial do tratamento, propõe-se usar ciclosporina ou tacrolimo nos tratamentos para imunossupressão. Assim, recomenda-se o monitoramento da dosagem de ambas as drogas no sangue, através de exame laboratorial específico semanal

nos três primeiros meses, mensal no primeiro ano e bimestral/trimestral após esse período. A dose deve ser ajustada para manter a concentração sanguínea do tacrolimo em torno de 10 ng/mL nos primeiros seis meses pós-transplante e entre 5 a 8 ng/mL após esse período. Esse monitoramento clínico dos níveis de tacrolimo e/ou ciclosporina deve ser realizado com hemograma, dosagens séricas de glicose, creatinina, lipídeos, eletrólitos e enzimas hepáticas (BRASIL, 2012).

Recomenda-se administrar o tacrolimo de liberação prolongada uma vez ao dia, com o estômago vazio, pelo menos uma hora antes ou duas horas após uma refeição, engolir inteiro, não mastigar, esmagar ou dividir (ASTELLAS, 2015). O tacrolimo de liberação imediata pode ser administrado duas vezes ao dia, ingerir com um copo d'água, sem ou com alimentos, em caso de intolerância gastrointestinal (ASTELLAS, 2018).

2.6.3 Possíveis interações entre tacrolimo e inibidores da bomba de prótons

O omeprazol tem seu metabolismo mediado pela ação da enzima citocromo P450 (ANDERSSON *et al.*, 1993; PEARCE; DAVID; GOLDSTEIN, 1996), mais especificamente pelos genótipos CYP2C19, CYP3A4 e CYP3A5, inibindo a atividade da CYP2C19 e induzindo à atividade da CYP1A2 (WAGNER *et al.*, 2011). Os inibidores da bomba de prótons são administrados com o tacrolimo em pacientes que sofrem ou não de doenças gástricas em decorrência de transplantes. Como o tacrolimo e esses inibidores dividem a mesma via metabólica (CYP3A4), ocorrem interações medicamentosas quando os dois são administrados em conjunto (TAKAHASHI *et al.*, 2007; KATSAKIORI *et al.*, 2010).

O omeprazol é metabolizado, em sua maioria, pela via CYP2C19 e, em sua minoria, pela via CYP3A4. Em caso de mutação do gene CYP2C19, ou na administração de altas doses (>40mg/dia), a via CYP3A4 torna-se a principal via de eliminação do omeprazol, levando à inibição do metabolismo do tacrolimo (MOREAU *et al.*, 2006; KATSAKIORI, 2010). Estudos realizados por Christians *et al.* (1996) e Matsuda *et al.* (1996) utilizando fígado humano

observaram que o omeprazol inibe a mediação da via CYP3A4 do tacrolimo por competitividade.

Em estudos com sujeitos transplantados com alterações nos genes CYP2C19, Homma *et al.* (2002) e Hosohata *et al.* (2008) encontraram interações droga–droga do lansoprazol com o tacrolimo; porém, não encontraram interações com o rabeprazol. Assim, pode-se sugerir o uso deste último em sujeitos após sofrerem transplantes. Hosohata *et al.* (2009) descreveram interações droga–droga clinicamente relevantes entre o tacrolimo e o omeprazol em sujeitos variantes do gene CYP2C19. Como os genes CYP2C19, CYP3A4 e CYP3A5 são responsáveis pelo metabolismo dos inibidores da bomba de prótons, há uma inibição do metabolismo de tacrolimo mediado pelo gene CYP3A4 e CYP3A5 em sujeitos que possuem alelos variantes do gene CYP2C19, elevando assim a concentração desse fármaco não metabolizado no sangue.

Alterações no gene CYP3A5 podem revelar interação potencial de drogas mediada pelo gene CYP3A4, responsável pelo metabolismo do tacrolimo e do omeprazol. O gene CYP3A5 pode ser responsável por mais de 50% da via hepática da família CYP3A em indivíduos que expressam essa alteração genética. Assim, esse fator genético é o responsável maior pela variação farmacocinética de drogas metabolizadas via CYP3A. Polimorfismos do gene CYP3A5 apresentam relevância para o metabolismo do tacrolimo quando comparados com os do gene CYP3A4. Um polimorfismo mais relevante no gene CYP3A5 é o CYP3A5*1 (A6986G), localizado no *ínton* três (KATSAKIORI *et al.*, 2010). Em seus estudos, Tsuchiya *et al.* (2004) sugeriram que a avaliação pré-transplante de polimorfismos da CYP3A5 (GRÁF. 5) poderia ser uma medida útil para determinar a dose apropriada de tacrolimo e, assim, minimizar riscos de subimunossupressão ou sobreimunossupressão.

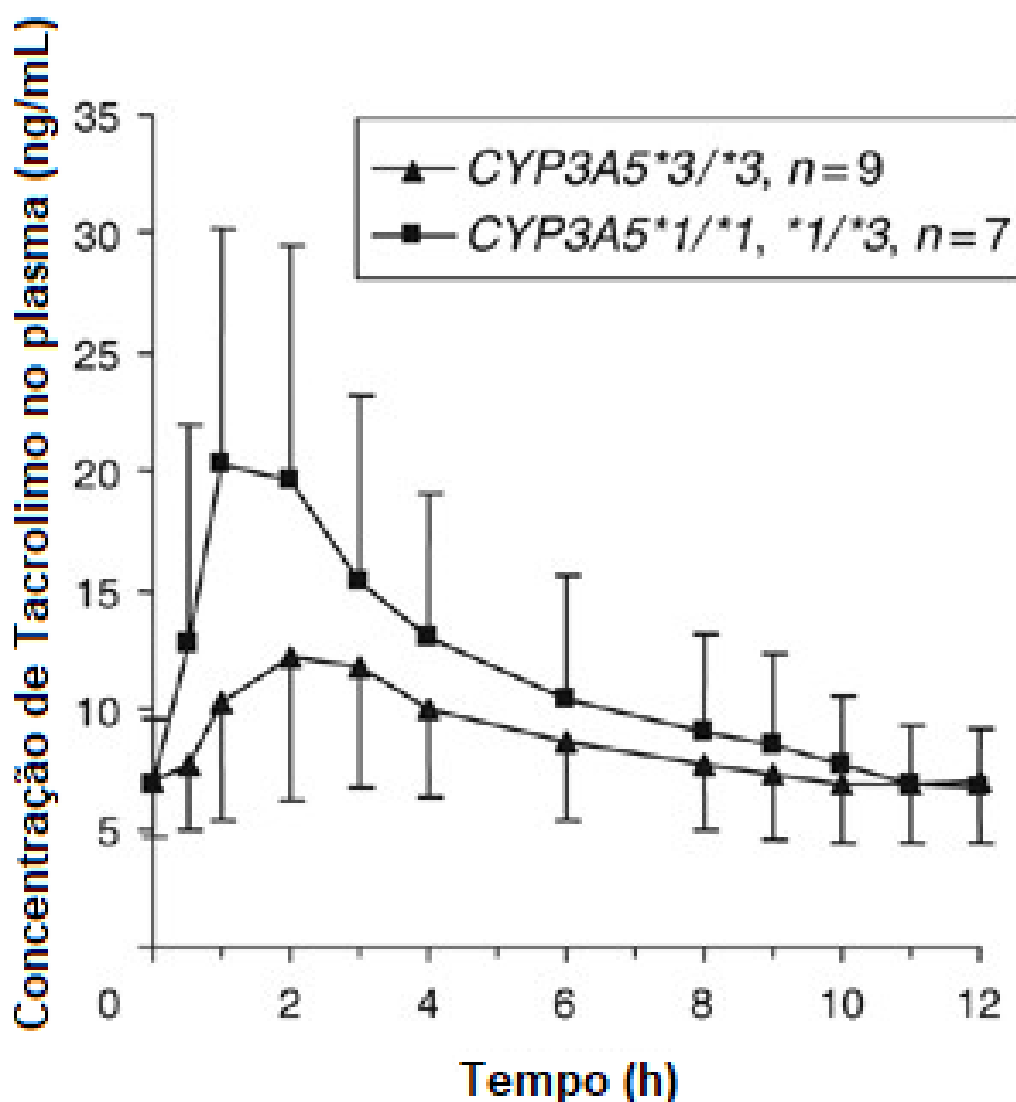


GRÁFICO 5. Concentrações de tacrolimo com polimorfismo da CYP3A5
 Fonte: adaptado de Renders *et al.*, 2007

Além disso, sendo o omeprazol um inibidor da P-gp (TAKANO; YUMOTO; MURAKAMI, 2006), proteína que exerce o efluxo de substratos, especialmente da parede intestinal para o seu lúmen, pode aumentar a absorção de medicamentos e elevar a concentração sérica.

As interações farmacológicas entre tacrolimo e omeprazol são sempre descritas em relação à via metabólica comum (CYP3A4 e P-gp) usada por ambos os medicamentos. Disso podem resultar elevações da concentração plasmática de tacrolimo (BENTATA, 2019).

Contudo, além das interações acima expostas, estudos mostram que o pH alcalino favorece a absorção do tacrolimo, sendo mais bem absorvido no duodeno e

no jejuno do que no estômago (STAATZ; TETT, 2004; VENKATARAMANAN *et al.*, 1995; TSUCHIYA *et al.*, 2004; PELOSO *et al.*, 2014).

2.6.4 Tacrolimo como antiulcerogênico

Itoh *et al.* (2002) demonstraram que tacrolimo suprimiu significativamente a secreção de ácido gástrico de maneira dose-dependente. Esses resultados fornecem evidências de que calcineurina é essencial para a transdução de sinal para a secreção ácida em células parietais gástricas. Embora tenha sido relatado que o tacrolimo previne formação de úlcera gástrica induzida por estresse, seus mecanismos de ação antiulcerogênico não foram confirmados. Os efeitos são derivados, em especial, da supressão de secreção de ácido gástrico por inibição da calcineurina. Além do efeito imunossupressor, o tacrolimo apresenta propriedades anti-inflamatórias ao inibir a síntese de citocinas inflamatórias, como fator de necrose tumoral α e a interleucina -1β . Esse fator é uma citocina produzida e liberada, acima de tudo, por macrófagos, além de ser considerada um mediador principal da inflamação (VIGIL *et al.*, 2008).

2.7 Papel da Glicoproteína P no efluxo de drogas

Muitos fármacos, administrados por via oral devem superar várias barreiras antes de chegar ao local de destino. O primeiro grande obstáculo a atravessar é o epitélio intestinal, o intestino delgado representa o principal local de absorção para qualquer composto ingerido, seja dietético, terapêutico ou tóxico.

Proteínas de efluxo localizadas na membrana apical das células intestinais, entre elas a glicoproteína P (P-gp), podem levar os compostos de dentro da célula de volta ao lúmen intestinal, impedindo ou diminuindo sua absorção para o sangue, formando uma primeira linha de defesa, barreira seletiva para drogas e xenobióticos. A P-gp está, portanto, idealmente posicionada para limitar a absorção de compostos, dirigindo-o de volta ao lúmen, agindo como um desintoxicante e influenciando a biodisponibilidade oral da droga (CHAN; LOWES; HIRST, 2004).

A P-gp pertence à grande família ABC (*ATP-binding cassette*) e tem 1.280 aminoácidos. Estudos mostraram que a bolsa de ligação ao fármaco está na interface dos domínios transmembranares e pode ligar-se, simultaneamente, a dois substratos de fármacos diferentes. Conhecida como gene de resistência a

múltiplas drogas (MDR1), foi descrita pela primeira vez em células tumorais resistentes a vários agentes anticancerígenos. Funciona como bomba que transloca seus substratos do domínio intracelular para o extracelular. Não por acaso, é considerada uma das transportadoras mais importantes para disposição de drogas em humanos. Os transportadores de drogas tornaram-se cada vez mais importantes para compreender as propriedades farmacocinéticas (incluindo absorção, distribuição e excreção) e as interações de drogas (FIG. 7).

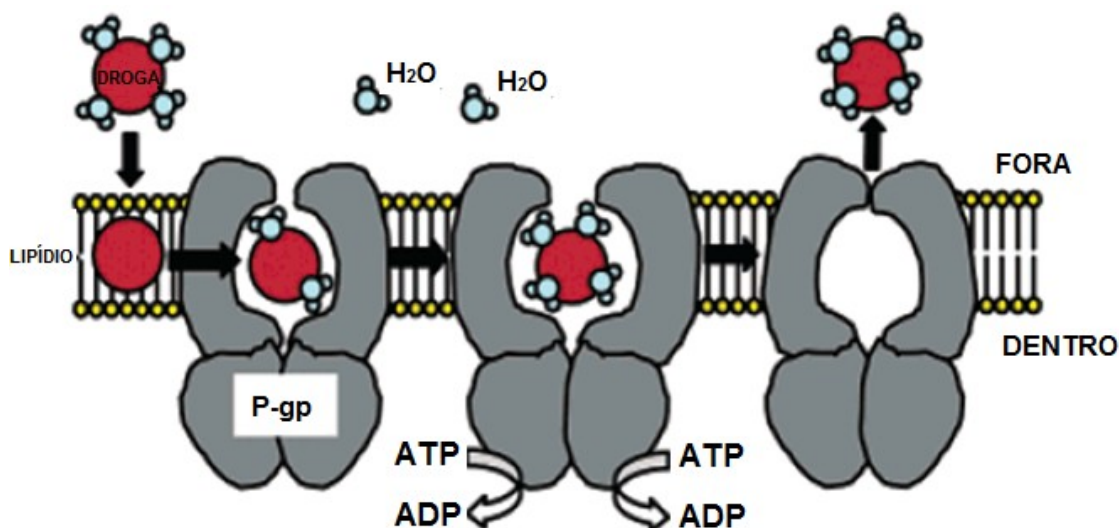
Ao lado das enzimas metabolizantes, P-gp é creditada como mecanismo central de proteção contra xenobióticos potencialmente tóxicos (SHAPIRO *et al.*, 2001). Além disso, como resultado de sua localização anatômica, ela funciona de três maneiras principais: limitando a entrada de drogas no corpo após a administração oral de medicamentos como resultado de sua expressão luminal (apical) na membrana de enterócitos; fomentando sua eliminação em bile e urina como resultado de sua expressão na membrana canalicular dos hepatócitos e na membrana luminal das células do túbulo proximal nos rins e limitando a penetração da droga em tecidos sensíveis (por exemplo, no cérebro, nos testículos, nos linfócitos e na circulação fetal) (FROMM, 2004).

Thiebaut *et al.* (1987) determinaram a localização da P-gp em tecidos humanos. Constatou-se que a proteína estava concentrada no fígado, exclusivamente na frente canalicular biliar dos hepatócitos e no ápice da superfície das células epiteliais em pequenos ductos biliares. No cólon e jejuno apresentam níveis elevados no ápice das superfícies de células epiteliais colunares superficiais. Os autores sugerem que a proteína tem função na secreção normal de metabólitos e certos fármacos anticancerígenos para a bile, urina e diretamente no lúmen do trato gastrointestinal.

A P-gp também pode afetar o metabolismo intestinal de fármacos, controlando o acesso deste à enzima metabolizadora intracelular. Estudos sugerem que o sistema de efluxo da P-gp e o metabolismo do CYP3A estejam ligados e limitem a passagem de xenobióticos, incluindo fármacos, através do enterócito. Neste, a disposição espacial da P-gp (na membrana apical) e a do CYP3A (no retículo endoplasmático) indicam que a P-gp deve controlar o acesso de fármacos ao metabolismo intracelular do CYP3A. Neste sentido, é importante monitorar as interações medicamentosas, em particular com os inibidores da P-gp (CUMMINS, 2002).

A coadministração de fármacos associada a drogas indutoras ou inibidoras da P-gp pode induzir a interações medicamentosas capazes de reduzir ou potencializar a eficácia terapêutica (GALLO *et al.*, 2019).

FIGURA 7. Modelo de transporte mediado pela P-gp



O substrato de droga é desidratado à medida que se difunde do meio aquoso na bicamada lipídica da membrana celular. A droga é extraída pela P-gp ou difunde-se na bolsa de ligação do fármaco. Durante a hidrólise da adenosina trifosfato (ATP), o substrato da droga é reidratado. A hidrólise da ATP provoca mudanças conformacionais, com rotação de hélices na bolsa de ligação ao fármaco. A mudança na estrutura na bolsa muda a P-gp de uma afinidade relativamente alta para um estado de baixa afinidade, resultando na expulsão do substrato da droga para o meio extracelular.

Fonte: adaptado de Loo, Bartlett e Clarke (2004)

3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Mesmo considerando que os modelos experimentais usados neste estudo estão longe de representar um paciente transplantado, a utilização de animais na pesquisa com a finalidade de compreender os fenômenos biológicos, sempre esteve presente na vida do ser humano. É um importante recurso que possibilitou inúmeras contribuições para o cuidado à saúde com tratamentos para diversas doenças. Muitas das grandes conquistas na área da saúde, que hoje salvam milhares de vidas, não teriam sido alcançadas sem estudos que envolveram experimentação animal.

Apesar da prescrição do omeprazol ser feita com bastante critério, algumas vezes pode ser prescrito sem necessidade, sendo bastante popular o seu uso. Devido à sua eficácia e segurança comprovadas, são considerados como um medicamento “milagroso e sem muitos efeitos colaterais”, pelos pacientes, que o solicita em sua prescrição médica.

Assim a interação interprofissional é importante para ajudar a esclarecer ao paciente, os mecanismos pelos quais os medicamentos podem ajudá-lo ou prejudicá-lo.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivos gerais

Verificar a atividade antiulcerogênica de tacrolimo e a concentração sérica após o uso concomitante com omeprazol em modelo animal de experimentação. Desta forma, objetivamos demonstrar a importância do acompanhamento farmacêutico junto à equipe multidisciplinar no tratamento medicamentoso quanto à efetividade, segurança e forma adequada do uso do omeprazol. Por fim, objetivamos evitar o uso descontextualizado e/ou exagerado de protetores gástricos para transplantados que possui um grau de complexidade muito alto em relação a outras comorbidades.

4.2 Objetivos específicos

Avaliar:

- A atividade antiulcerogênica do tacrolimo em dois modelos clássicos de indução de úlcera gástrica em ratos Wistar;
- o potencial cicatrizante envolvido na atividade antiulcerogênica do tacrolimo;
- a variação do pH gástrico induzida pelo tacrolimo;
- a influência da variação do pH gástrico na concentração sérica de tacrolimo (em duas horas) quando administrado na presença ou ausência de omeprazol.

5 MATERIAL E MÉTODO

5.1 Drogas

As drogas utilizadas foram o omeprazol na forma de xarope (Farmácia Farma Tartuci, Catalão, GO), ácido acético (Synth, SP), etanol absoluto (Merk© KGaA, Darmstadt, Alemanha), cimetidina, carbenoxolona e indometacina (SIGMA Chemical Co., Saint Louis, Estados Unidos), tacrolimo (Libbs, São Paulo, SP), cetamina (Ceva, SP), xilazina (Ceva, SP). Todos os reagentes tinham grau elevado de pureza. As drogas sólidas foram dissolvidas em solução salina a 0,9% ou solução de bicarbonato de sódio a 5%.

5.2 Animais

Para avaliar as atividades antiulcerogênica e cicatrizante, a concentração sérica e o pH gástrico com uso de tacrolimo, foram utilizadas fêmeas de ratos Wistar (cinco animais por grupo) pesando entre 150 gramas e 250 gramas, todos provenientes do Centro de Bioterismo e Experimentação Animal da Universidade Federal de Uberlândia (UFU). Os animais foram aclimatados às condições do biotério local por cerca de quinze dias antes dos ensaios experimentais, sob temperatura de $21 \pm 2^{\circ}\text{C}$, umidade relativa do ar em torno de $60 \pm 1\%$ e ciclos claro/escuro controlados de doze horas. Os animais foram alimentados com dieta certificada (Presence Neovia[®]), com livre acesso à água e distribuídos ao acaso nos grupos experimentais.

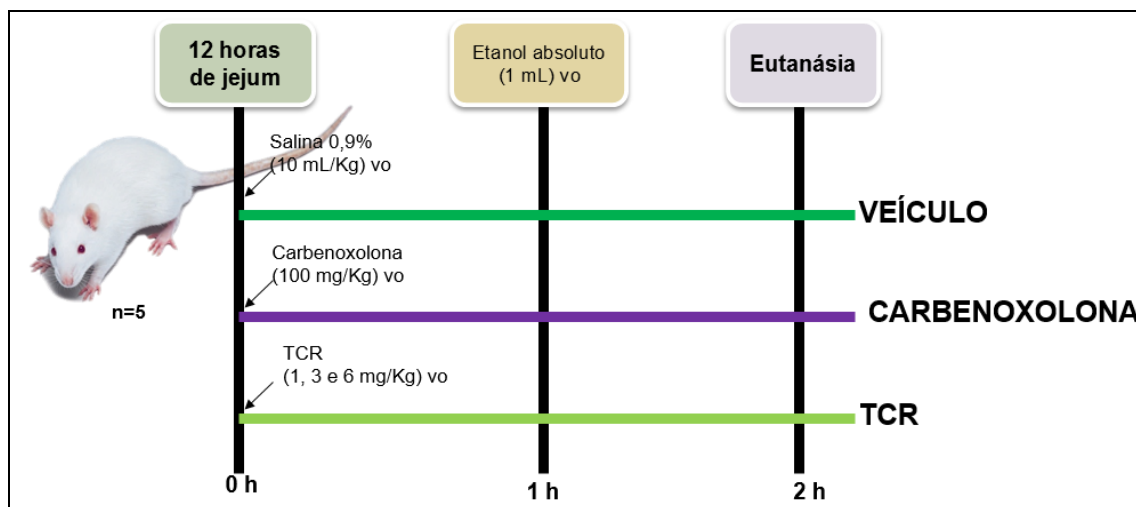
Os períodos de jejum a que foram submetidos seguem os preconizados para cada metodologia empregada. Os protocolos experimentais tiveram aprovação do Comitê de Ética de Utilização de Animais da Universidade Federal de Uberlândia (vide protocolo 137/15). Os animais foram preservados conforme as declarações éticas que seguem as diretrizes para cuidados com animais conforme a Lei Arouca (Lei 11.794/2008). Todos os experimentos foram iniciados no período da manhã.

5.3 Úlcera gástrica induzida por etanol

Os animais foram divididos em cinco grupos de tratamento, em jejum de doze horas antes de receber uma dose oral do veículo (solução salina 10 mL/kg; Synth, Diadema, SP), carbenoxolona (100 mg/kg, Sigma-Aldrich, St. Louis) e tacrolimo (1, 3

e 6 mg/kg; Libbs, São Paulo). Após sessenta minutos, todos os grupos foram tratados oralmente com 1 mL de etanol absoluto (Merck KGaA, Darmstadt, Alemanha) para a indução de úlcera gástrica (MORIMOTO *et al.*, 1991). Uma hora após, houve a eutanásia dos animais (por overdose de CO₂), para que seus estômagos pudessem ser excisados e o conteúdo gástrico fosse aspirado (FIG. 8). Cada estômago foi incisado ao longo da curvatura maior e examinado quanto a lesões hemorrágicas lineares na região glandular. Para avaliar a área da lesão, utilizamos o programa AVSoft (AVSoft BioView, AVSoft Softwares Laboratoriais, Campinas, SP), onde as imagens coletadas dos estômagos abertos foram analisadas e os resultados foram expressos como área total ulcerada (mm²). Para tal análise, delimitamos uma área total da imagem e colorimos as áreas lesionadas. Logo após, utilizamos o *software* para leitura de cada parte colorida e subtração da área total (BARBASTEFANO *et al.*, 2007).

FIGURA 8. Esquema do experimento (úlcera gástrica induzida por etanol)



TCR – tacrolimo; n – animais por grupo

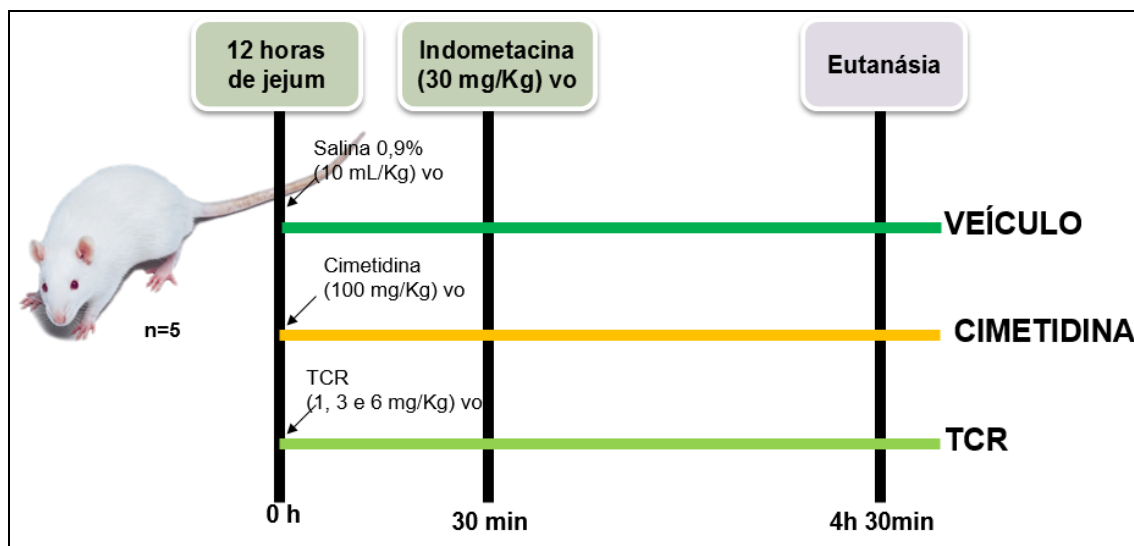
Fonte: dados da pesquisa — leiaute: Leonardo Peloso

5.4 Úlcera gástrica induzida por indometacina

A úlcera gástrica induzida por indometacina foi conduzida de acordo com Hayden, Thomas e West (1978). Os animais foram privados de alimento por doze horas e divididos, aleatoriamente, em cinco grupos experimentais. Em primeiro lugar, foram tratados oralmente com solução salina, cimetidina (100mg/kg; Sigma-Aldrich, St. Louis, Estados Unidos) ou tacrolimo (1, 3, e 6 mg/kg; Libbs, São Paulo). Após

trinta minutos, foi administrada indometacina (30 mg/kg; Sigma-Aldrich, St. Louis), dissolvida em solução de bicarbonato de sódio a 5%, para todos os animais (FIG. 9). Quatro horas após a administração da indometacina, foram eutanasiados e seus estômagos, removidos para determinar as lesões gástricas, como descrito antes.

FIGURA 9. Esquema do experimento (úlcera gástrica induzida por indometacina)



TCR – tacrolimo; n – animais por grupo

Fonte: dados da pesquisa — leiaute: Leonardo Peloso

5.5 Úlcera gástrica induzida por ácido acético

A úlcera gástrica induzida por ácido acético ocorreu conforme a descrição de Okabe e Amagase (2005). Sob anestesia com cetamina (10 mg/Kg, via i.p.) e xilazina (50 mg/Kg, via i.p.), a laparotomia foi feita em todos os casos mediante incisão epigástrica na linha média. Após exposição do estômago, 500 μ L (v/v) de uma solução de ácido acético a 80% foi pipetada em uma área delimitada (por tubo de plástico de seis milímetros de diâmetro) na camada serosa na parte glandular da parede anterior. Após este procedimento, o estômago foi banhado com solução salina para evitar aderência à superfície externa da região ulcerada. Uma vez que o abdômen foi suturado, os animais puderam ser alimentados normalmente após a recuperação do procedimento cirúrgico (FIG. 10). Logo após o período de recuperação (dois dias), os animais foram divididos em grupos: Sham (evitar o viés de úlcera por estresse; não teve contato com ácido acético), controle (solução salina, 10 mL/kg), cimetidina (100 mg/kg; Sigma-Aldrich, St. Louis) e tacrolimo (3 mg/kg; Libbs, São Paulo).

A partir desse experimento foi utilizada somente a dose 3 mg/kg do tacrolimo, a menor dose mais efetiva nos experimentos anteriores. Adicionalmente, foi a dose que melhor se ajustou na leitura do aparelho.

Os tratamentos por gavagem foram realizados por um período de catorze dias consecutivos, exceto o grupo Sham, iniciando dois dias após a cirurgia. Durante esse período, o peso corporal foi registrado diariamente para avaliar a possível toxicidade induzida pelos tratamentos (FIG. 11). Os estômagos foram fotografados, e a extensão das lesões foi realizada (mm^2) pelo programa AVSoft BioView 4.0 (AVSoft Softwares Laboratoriais, Campinas, SP, Brasil).

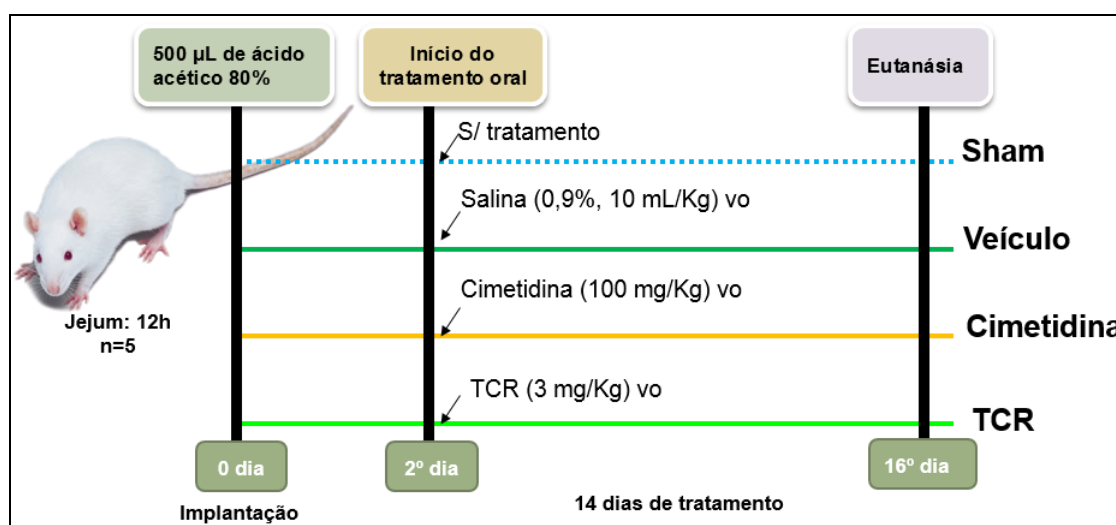
FIGURA 10. Metodologia de implantação para indução de úlcera gástrica por ácido acético



(A) aplicação de 500 μL de ácido acético 80% no interior de um cilindro, (B) retirada do excesso de ácido com o auxílio de um cotonete.

Fonte: adaptado de Konturek *et al.* (2008)

FIGURA 11. Esquema do experimento (úlcera gástrica induzida por ácido acético)



TCR – tacrolimo; n – animais por grupo

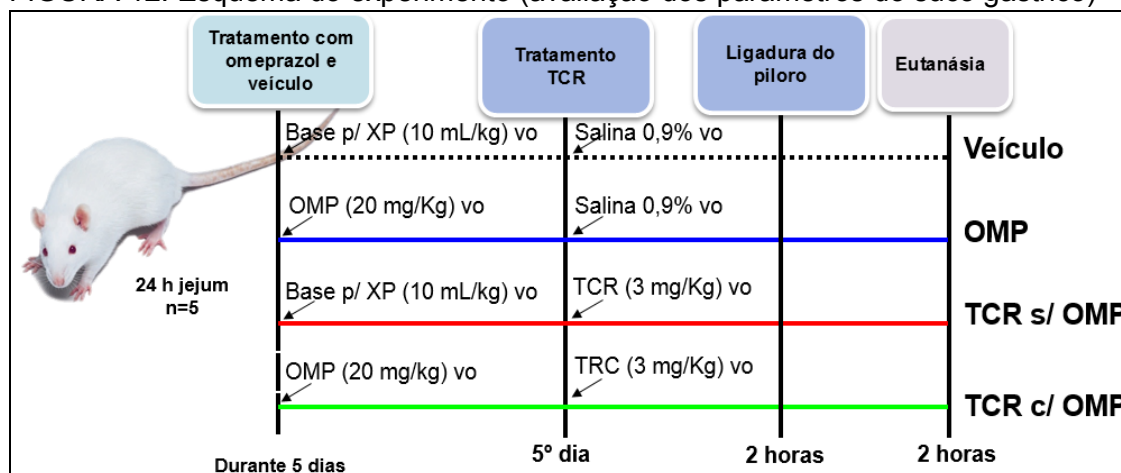
Fonte: dados da pesquisa — leiaute: Leonardo Peloso

5.6 Avaliação dos parâmetros do suco gástrico

Os animais foram privados de alimento por 24 horas, com livre acesso à água. Nesse protocolo experimental os animais foram divididos em quatro grupos (veículo, omeprazol, tacrolimo e tacrolimo mais omeprazol).

Animais dos grupos veículo e tacrolimo receberam previamente, por via oral, apenas a base para xarope utilizada para o preparo do omeprazol (A base para xarope foi utilizada para evitar o viés de alcalinização pelo xarope, pois o omeprazol é ácido-lábil, sendo estável em pH alcalino). Já os animais dos grupos omeprazol e omeprazol mais tacrolimo receberam omeprazol (20 mg/kg na forma de xarope) durante cinco dias. No quinto dia, duas horas após o tratamento com omeprazol e/ou base para xarope, os animais do grupo tacrolimo e tacrolimo mais omeprazol receberam oralmente o tacrolimo (3 mg/kg; Libbs, São Paulo). Duas horas após a administração do tacrolimo, sob anestesia com cetamina (10 mg/Kg, via i.p.) e xilazina (50 mg/Kg, via i.p), sofreram uma incisão longitudinal logo abaixo da apófise xifoide para localização e amarradura do piloro (SHAY *et al.*, 1945) com modificações em Batista *et al.* (2004). Duas horas após, foram eutanasiados, o estômago foi removido, inspecionado internamente e teve seu conteúdo drenado para um tubo de centrífuga graduado e centrifugado a 500 rpm por 10 min (FIG. 12). O pH do sobrenadante foi registrado com medidor de pH (PA 200, Marconi AS, Piracicaba). Logo após o suco gástrico (200 µL) foi submetido a um processo de titulação utilizando NaOH na concentração de 0,00177 mol/L. Os resultados finais foram expressos como mols de H⁺ por litro de suco gástrico.

FIGURA 12. Esquema do experimento (avaliação dos parâmetros do suco gástrico)



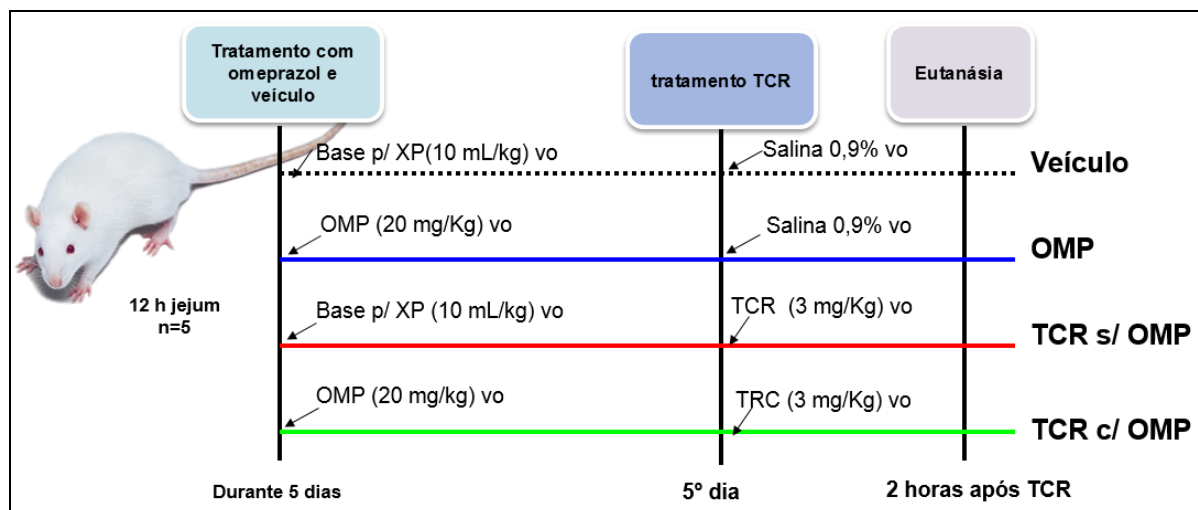
TCR – tacrolimo; OMP – omeprazol; XP – xarope; n – animais por grupo

Fonte: dados da pesquisa — leiaute: Leonardo Peloso

5.7 Biodisponibilidade do tacrolimo plasmático de ratos pré-tratados com omeprazol

Neste ensaio, os animais foram pré-tratados com omeprazol (20 mg/kg na forma de xarope) (QUERCIA *et al.*, 1997) ou base para xarope por cinco dias. No quinto dia, duas horas após o tratamento, os animais receberam oralmente o tacrolimo (3mg/kg; Libbs, São Paulo). Foi fornecido o tacrolimo duas horas após o omeprazol para seguir o protocolo de horário usado pelos pacientes transplantados. Duas horas após a administração deste, os animais foram anestesiados com cetamina (10 mg/kg, via i.p.) e xilazina (50 mg/Kg, via i.p) e tiveram seu sangue coletado da veia porta, com auxílio de uma seringa, para análise da concentração de tacrolimo. Após a coleta do sangue, os animais foram eutanasiados (FIG. 13). Os testes de tacrolimo sérico foram realizados no laboratório de análises clínicas do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia pelo método de eletroquimioluminescência, utilizando o sistema de automação Elecsys Cobas E601 (Roche Diagnostics).

FIGURA 13. Esquema do experimento (biodisponibilidade do tacrolimo plasmático de ratos pré-tratados com omeprazol)



TCR – tacrolimo; OMP – omeprazol; XP – xarope; n – animais por grupo

Fonte: dados da pesquisa — leiaute: Leonardo Peloso

5.7.1 Análise laboratorial do tacrolimo

O material foi coletado em tubo contendo anticoagulante ácido etilenodiamino tetra-acético e encaminhado ao setor de hormônio do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. Em um

primeiro momento, as amostras foram pré-tratadas antes de serem dosadas. Nesse pré-tratamento, elas foram homogeneizadas manualmente ou num agitador de tubos antes da utilização. Com auxílio de uma pipeta de precisão, foram transferidos 300 µL da amostra para um tubo de microcentrífuga devidamente etiquetado. Depois foram adicionados 300 µL de reagente *ISD Sample Pretreatment* a cada tubo de microcentrífuga. Dada a volatilidade do *ISD Sample Pretreatment*, os tubos foram tampados imediatamente após a adição desse composto. Então as amostras foram agitadas em vórtex durante dez segundos e centrifugadas por dez minutos a 15.000 rpm. O sobrenadante foi transferido para um frasco apropriado e identificado, sendo a análise realizada trinta minutos após a abertura do tubo centrifugado.

A dosagem do tacrolimo foi verificada por eletroquimioluminescência utilizando um *kit* comercializado pela fabricante Roche Diagnostics e lido no sistema de automação Elecsys Cobas E601 (Roche Diagnóstica Brasil). O princípio desse teste é por competição. Em primeiro lugar, a amostra pré-tratada é incubada com um anticorpo biotinilado específico anti-tacrolimo e um derivado do tacrolimo marcado com complexo de rutênio. Após a adição de micropartículas de estreptavidina, ocorre uma segunda incubação, formando um complexo que se liga à fase sólida em razão da interação da biotina e da estreptavidina. Após um período, a mistura é aspirada pela célula de leitura do equipamento, em que as micropartículas são fixadas magneticamente à superfície do eletrodo e os elementos que não se ligaram são, então, removidos por uma solução de limpeza.

A aplicação de uma corrente elétrica ao eletrodo induz uma emissão quimioluminescente que é medida por um fotomultiplicador.

Os resultados são determinados com base em uma curva de calibração gerada especificamente pelo analisador, através de uma calibração de dois pontos, e em uma curva principal incluída no código de barras dos reagentes. A duração total do ensaio é dezoito minutos.

Os intervalos normais para os níveis de tacrolimo em humanos são de 5 a 15 ng/mL. As amostras que tiveram resultados superiores a 40 ng/mL foram diluídas manualmente antes do pré-tratamento em uma proporção 1:3 com um diluente universal fornecido pela fabricante e o resultado foi multiplicado pelo fator de diluição.

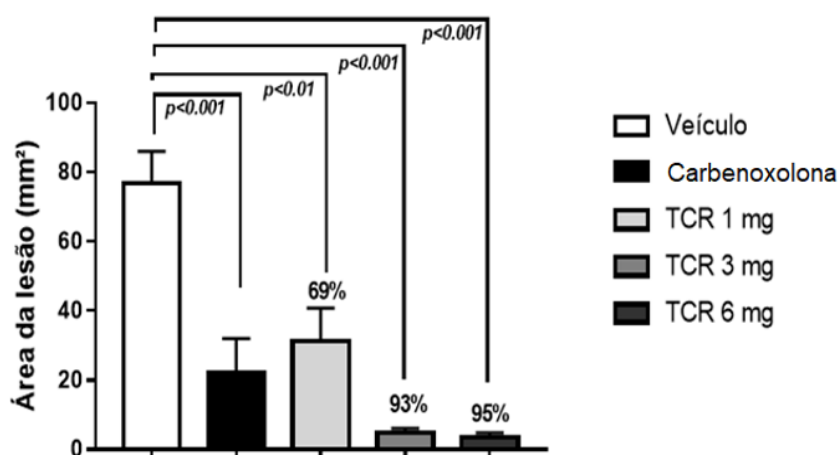
5.8 Análises estatísticas

Para análises estatísticas foi utilizado o programa GraphPad Prism[®] 8. A avaliação estatística dos resultados foi realizada empregando-se análise de variância (ANOVA) paramétrica ou não paramétrica, com nível crítico igual ou menor a 0,05 para rejeição da hipótese de nulidade. Na presença de significância na ANOVA, foram procedidas à análise de contraste entre as médias aplicando-se os testes *a posteriori* adequados para cada parâmetro.

6 RESULTADOS

6.1 Úlcera gástrica induzida por etanol

No modelo de indução de úlcera gástrica com etanol absoluto, foram testadas três doses de TCR: 1, 3 e 6 mg/kg. O TCR mostrou gastroproteção significativa em todas as doses testadas (69, 93, 95%, respectivamente). Sendo $p < 0,001$ nas doses de 3 e 6 mg/kg e $p < 0,01$ na dose de 1 mg/kg. Estes resultados se encontram demonstrados no gráfico 6 e na figura 14.

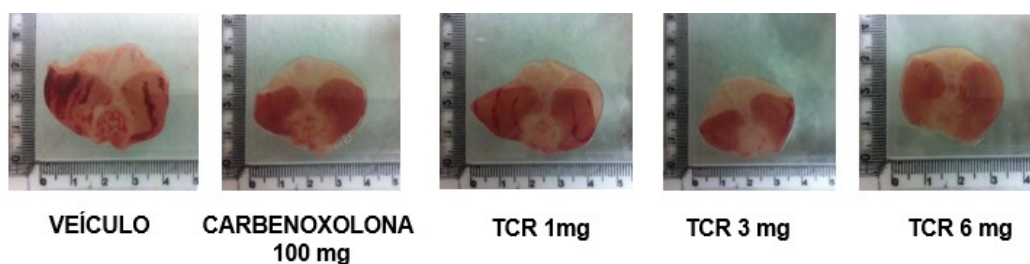


TCR – tacrolimo

GRÁFICO 6. Efeito do tacrolimo no modelo de lesões gástricas induzidas por etanol. Resultados são médias \pm e.p.m. ANOVA seguida do teste de Tukey. $p < 0,01$, $p < 0,001$ representa diferença significativa do grupo controle

Fonte: dados da pesquisa — leiaute: Leonardo Peloso

FIGURA 14. Aspectos de estômagos no modelo de úlcera gástrica induzida por etanol



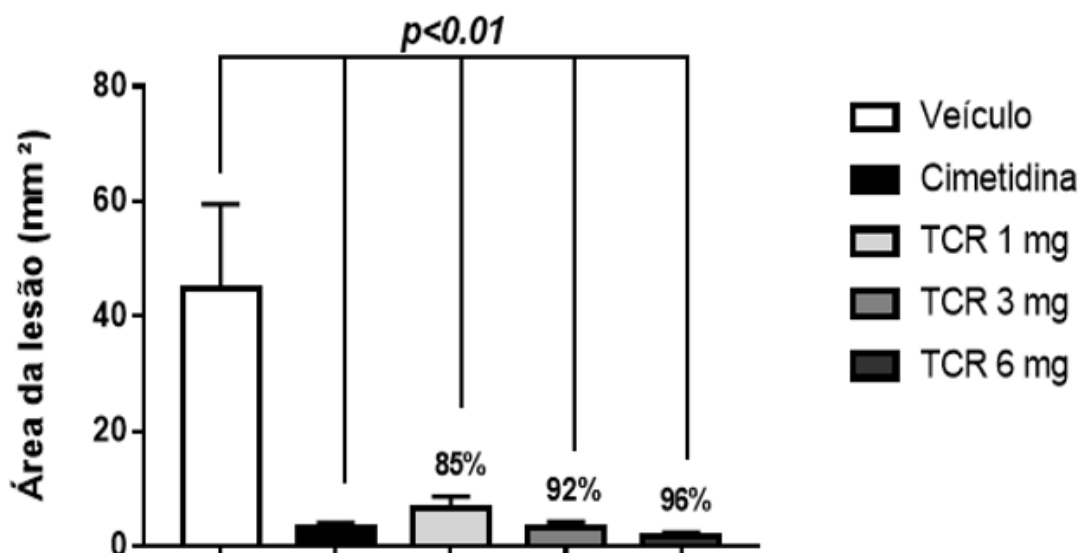
Estômagos dos grupos veículo, carbenoxolona 100 mg/kg, tacrolimo 1 mg, tacrolimo 3 mg e tacrolimo 6 mg/kg, respectivamente, no modelo de úlcera gástrica induzida por etanol.

Fonte: dados da pesquisa — leiaute: Leonardo Peloso

6.2 Úlcera gástrica induzida por indometacina

Como demonstrado no gráfico 7 e na figura 15, no modelo de úlcera gástrica induzida por DAINÉ, o tacrolimo também foi capaz de proteger a mucosa gástrica

em todas as doses testadas (1,3 e 6 mg/kg). A redução na área da lesão ulcerativa foi de 92% para a dose de 3 mg/kg quando comparada ao grupo controle. A ação antiulcerogênica foi significativa com $p < 0,01$ para a cimetidina na dose 100 mg/kg e para o tacrolimo nas doses de 1, 3 e 6 mg/kg em se comparando com o controle.

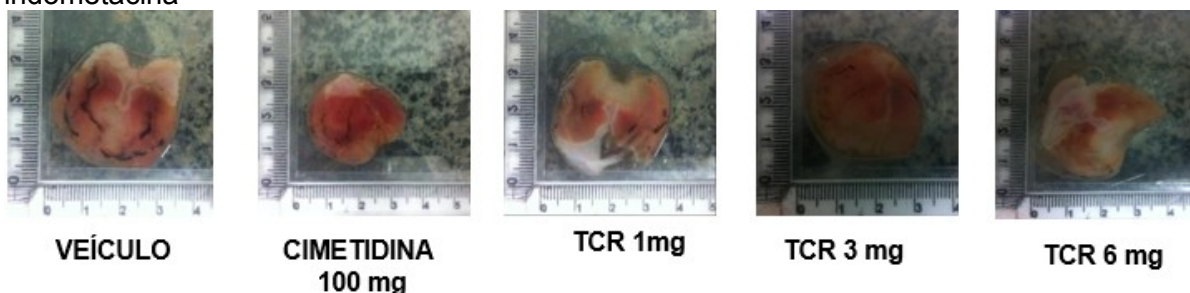


TCR – tacrolimo

GRÁFICO 7. Efeito do tacrolimo (TCR) em modelos de lesões gástricas induzidas por DAINE. Resultados são médias \pm e.p.m. ANOVA seguida do teste de Tukey. $p < 0,01$ representa diferença estatisticamente significativa do grupo Controle.

Fonte: dados da pesquisa — leiaute: Leonardo Peloso

FIGURA 15. Aspectos dos estômagos no modelo de úlcera gástrica induzida por indometacina

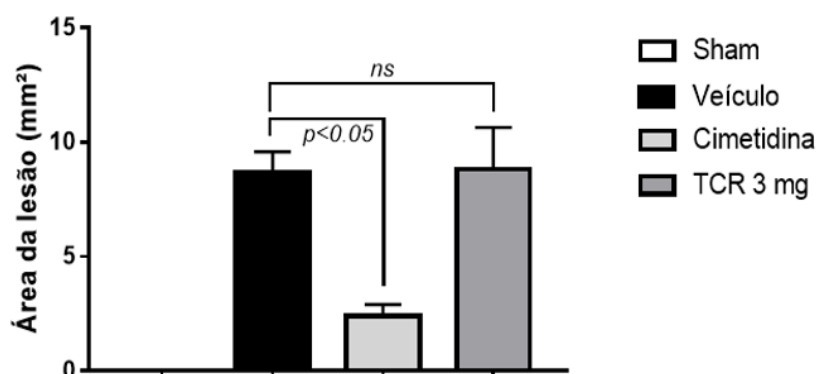


Estômagos nos grupos veículo, cimetidina 100 mg/kg, tacrolimo 1 mg, tacrolimo 3 mg e tacrolimo 6 mg/kg, respectivamente, no modelo de úlcera gástrica induzida por indometacina.

Fonte: dados da pesquisa — leiaute: Leonardo Peloso

6.3 Úlcera gástrica induzida por ácido acético

Nesse modelo, o tratamento com tacrolimo por catorze dias consecutivos na dose de 3 mg/kg, demonstrou que esse fármaco não modifica a cicatrização da úlcera gástrica em ratos (GRAF. 8 e FIG. 16).

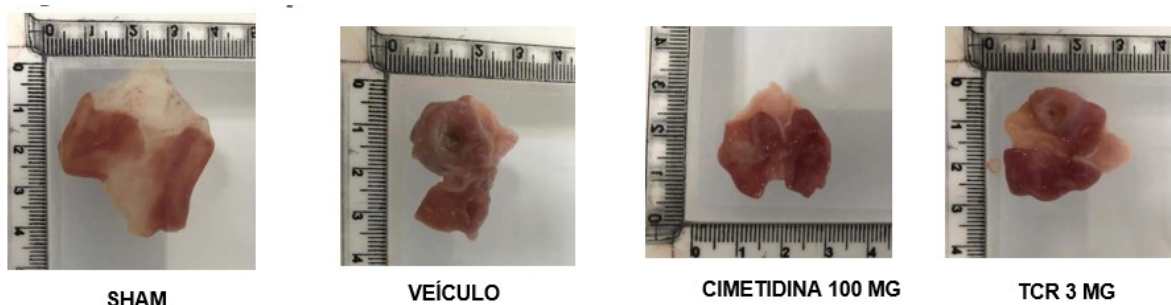


TCR – tacrolimo

GRÁFICO 8. Efeito da administração oral durante catorze dias consecutivos do tacrolimo (TCR) (3 mg/Kg) na cicatrização de úlcera gástrica induzida por ácido acético a 80% em ratos. Dados são expressos como média \pm e.p.m. ANOVA seguida de teste de Dunnet.

Fonte: dados da pesquisa — leiaute: Leonardo Peloso

FIGURA 16. Aspectos dos estômagos no modelo de úlcera gástrica induzida por ácido acético



Estômagos nos grupos sham, veículo, cimetidina 100 mg e TCR 3 mg/kg, respectivamente, no modelo de úlcera gástrica induzida por ácido acético.

Fonte: dados da pesquisa — leiaute: Leonardo Peloso

6.4 Avaliação dos parâmetros do suco gástrico

Os resultados da avaliação dos parâmetros bioquímicos do conteúdo gástrico dos animais submetidos ao tratamento oral com tacrolimo são mostrados na Tabela 1. Verificou-se que em animais submetidos à ligação pilórica tratada com tacrolimo (3 mg/kg), o pH do suco gástrico foi aumentado quando comparado ao do grupo controle, porém sem resultados significativos. Esse aumento também foi observado no grupo tratado com omeprazol ($p<0,0001$). Não foram observadas alterações estatisticamente significativas na comparação com os grupos tacrolimo e omeprazol, demonstrando que este teve resultado semelhante ao daquele.

TABELA 1. Efeito do tacrolimo (TCR) administrado por via oral nos parâmetros bioquímicos do conteúdo gástrico em ratos submetidos à ligadura do piloro

Tratamentos	Dose (mg/kg)	pH (und)	H ⁺ mols/L
Veículo	-	2.12 ± 0.18	0.68 ± 0.05
OMP	20	5.41 ± 0.21****	0.32 ± 0.05***
TCR	3	3.34 ± 0.45	0.46 ± 0.08
TCR + OMP	3 + 20	5.42 ± 0.34****	0.15 ± 0.01****

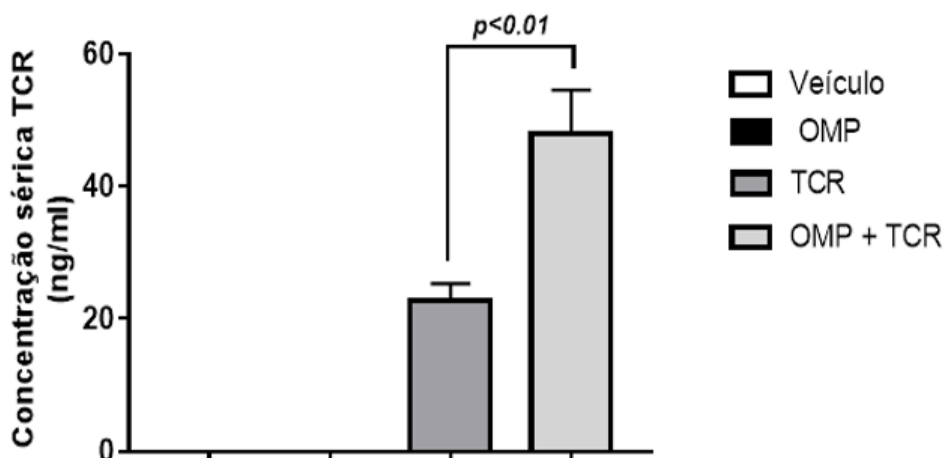
TCR – tacrolimo; OMP – omeprazol; *** p<0,01 e **** p<0,0001 comparado ao grupo controle

Dados expressos como média ± e.p.m. ANOVA seguida do teste de Tukey. O grupo OMP p<0,0001, representa diferença estatisticamente significativa quando comparado ao grupo Controle.

Fonte: dados da pesquisa — leiaute: Leonardo Peloso

6.5 Biodisponibilidade do tacrolimo plasmático de ratos pré-tratados com omeprazol

Neste ensaio podemos observar que o pré-tratamento de cinco dias com omeprazol foi capaz de aumentar os níveis séricos de tacrolimo em 111% em duas horas (curto prazo), resultado significativo com p<0,01 (GRAF. 9).



TCR - tacrolimo; OMP - omeprazol

GRÁFICO 9. Concentração sérica do tacrolimo (TCR) administrado após o omeprazol (OMP). Resultados são médias ± e.p.m. ANOVA seguida do teste de Tukey. p<0,01 representa diferença estatisticamente significativa do TCR tratado com OMP comparado ao grupo TCR sem OMP.

Fonte: dados da pesquisa — leiaute: Leonardo Peloso

7 DISCUSSÃO

A úlcera péptica é um dos distúrbios gastrintestinais mais comuns no estômago e no duodeno (XIE *et al.*, 2017; YOO *et al.*, 2020). Acredita-se que o desequilíbrio entre fatores agressores e protetores da mucosa está envolvido com a fisiopatologia dessa doença (DE LIRA MOTA *et al.*, 2009; LUIZ-FERREIRA *et al.*, 2011; YOO *et al.*, 2020).

A secreção ácida gástrica está entre os principais fatores agressores da mucosa gástrica (KANGWAN *et al.*, 2019; YUCEL, 2019). Por outro lado, a mucosa gástrica possui fatores funcionais como a secreção de muco, microcirculação e mobilidade gastrintestinal e fatores humorais como prostaglandinas e óxido nítrico que a protegem desta agressão (YANDRAPU; SAROSIEK, 2015; LUCETTI *et al.*, 2017; TAKEUCHI; AMAGASE, 2018).

O consumo de álcool é um poderoso fator de risco para a mucosa gástrica. Lesões gástricas induzidas por ingestão de etanol têm origem multifatorial que incluem estresse oxidativo, necrose, hemorragia e edema (DE-FARIA *et al.*, 2012; YOO *et al.*, 2018; FAHMI *et al.*, 2019; YOO *et al.*, 2020). Por estar envolvido com vários fatores etiológicos, é o primeiro modelo utilizado para estudar a capacidade antiulcerogênica de novas substâncias de proteger a mucosa gástrica (SIMÕES *et al.*, 2019).

A exposição da mucosa gástrica a agentes necrotizantes, como o etanol, induz resposta inflamatória com produção de grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6 e TNF- α , levando à destruição da barreira da mucosa (EL-MARAGHY; RIZK; SHAHIN, 2015; FAHMY *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2020).

Devido a sua facilidade de penetração, a administração do etanol leva a danos graves na mucosa gástrica (LUIZ-FERREIRA *et al.*, 2012), danos estes confirmados no presente estudo. No entanto, administração de tacrolimo por via oral diminuiu acentuadamente o dano gástrico induzido pelo etanol. Albaayit *et al.* (2016) demonstraram que a exposição da mucosa ao etanol exibiu níveis aumentados de IL-1 β , IL-6 e TNF- α em comparação com ratos do grupo controle. O tacrolimo tem sua ação imunomoduladora reduzindo a expressão de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α IL-6 (YU *et al.*, 2017; LIU *et al.*, 2017). Dada a função dessas interleucinas na fisiopatologia da úlcera gástrica induzida por etanol, pode ser este o

mecanismo pelo qual o tacrolimo protegeu a mucosa gástrica contra esse agente necrotizante.

Como supracitado, o estresse oxidativo contribui para a formação de úlceras pépticas e carcinoma gástrico (DE-FARIA *et al.*, 2012; ABD EL-GHFFAR *et al.*, 2018). O metabolismo do etanol no estômago libera radicais hidroxila e superóxido que culminam na peroxidação lipídica e na produção e liberação de substâncias que recrutam e ativam leucócitos polimorfonucleares e, conseqüentemente, danos gástricos agudos (ZIMMERMAN; GRANGER, 1994; HAJREZAIE *et al.*, 2015; TAYEBY *et al.*, 2017). Estudos anteriores demonstraram que o tacrolimo inibe a migração leucocitária em ratos, podendo este ser outro mecanismo na proteção contra a formação de úlcera gástrica induzida pelo etanol (PEREIRA; SANTOS MEDEIROS; FRÖDE, 2006; HU *et al.*, 2017; DUTTA *et al.*, 2017).

Nas doses (1, 3 e 6 mg/kg), o tacrolimo inibiu a formação de lesões gástricas causadas por etanol absoluto e pelas DAINE. Vale ressaltar que as doses de 3 e 6 mg/kg de tacrolimo foi tão eficaz em proteger a mucosa gástrica dos estômagos dos animais quanto a cimetidina 100 mg/kg, no modelo de úlcera induzida com indometacina, mesmo sendo uma dose maior à dose usual em pacientes transplantados e com ação aguda (uma única dose), este resultado do tacrolimo é muito importante, pois pode-se sugerir novas pesquisas em humanos para confirmar sua ação antiulcerogênica.

Agentes farmacológicos com atividade antissecretória como os inibidores de bomba de prótons e os antagonistas histaminérgicos possuem, em virtude da redução de secreção ácida no estômago, efeitos antiulcerogênicos (RAMAKRISHNAN; SALINA, 2007; YANG; LU; LIN, 2014; DUNLAP; PATTERSON, 2019). É sugerido que a calcineurina regula a transdução de sinal em várias células secretoras, incluindo as células parietais gástricas (ODASHIMA *et al.*, 2000; ITOH *et al.*, 2002). Considerando que o agente imunossupressor tacrolimo é um inibidor específico da calcineurina (MADSEN *et al.*, 2017), avaliou-se a atividade antissecretória do mesmo por via oral através do modelo de ligadura do piloro em ratos. Não foi verificada atividade antissecretória estatisticamente significativa do tacrolimo. Provavelmente a baixa dose testada no presente trabalho e o número pequeno de animais utilizados podem contribuir para este resultado uma vez que o trabalho publicado testou doses maiores (ODASHIMA *et al.*, 2000).

O modelo animal experimental de úlcera gástrica crônica induzida pelo ácido acético é semelhante ao das úlceras gástricas crônicas humanas (OKABE; AMAGASE, 2005; TARNAWSKI, 2005). A cicatrização da úlcera é um processo orquestrado de preenchimento do defeito da mucosa com células epiteliais e do tecido conjuntivo. Este evento envolve proliferação celular, migração, diferenciação, regeneração, angiogênese ativa e deposição de matriz extracelular levando à formação de cicatrizes (RISAU, 1997; TARNAWSKI, 2000).

A capacidade de aceleração do processo de cicatrização depende de fatores como o fator de crescimento epidermal, o fator de crescimento fibroblástico básico, o fator de crescimento epitelial vascular, peptídeos e COX-2. Essa dependência é sincronizada espacial e temporalmente (TARNAWSKI, 2005; TARNAWSKI; AHLUWALIA, 2012).

A COX-2 desempenha função de extrema importância na cicatrização da úlcera gástrica, enquanto sua inibição prejudica esse processo (PESKAR, 2005; DEFARIA *et al.*, 2012b; TARNAWSKI; AHLUWALIA, 2012). No sítio da úlcera gástrica, COX-2 contribui para síntese de prostaglandinas e sua expressão é estimulada por vários fatores de crescimento e citocinas (HALTER, 2001). O tratamento oral com tacrolimo durante 14 dias não estimulou o processo de cicatrização, provavelmente em razão das suas ações inibitórias da atividade da COX-2 e das citocinas envolvidas no processo de cicatrização e angiogênese (TARNAWSKI *et al.*, 2001; HÖCHERL *et al.*, 2002; YAO *et al.*, 2005).

A falha do regime de tratamento de pacientes transplantados, oncológicos e outros pode resultar da indução e/ou inibição de certas biotransformações enzimáticas, em particular da superfamília das proteínas conhecidas como enzimas do citocromo P450 (CYP). Em geral, a indução e/ou inibição ocorre por meio de fatores de transcrição ativados por ligantes nos receptores que controlam a expressão de CYPs. Esses receptores são ativados não somente por fármacos, mas também por poluentes ambientais e constituintes de alimentos. Portanto, monitorar a atividade desses receptores [através de testes genéticos (HAN *et al.*, 2013)] na presença de fármacos e, por consequência, verificar sua capacidade de induzir e/ou inibir CYPs pode ajudar a antever e prevenir o prejuízo do tratamento de doenças (VRZAL *et al.*, 2015).

A glicoproteína-P (P-gp) é uma bomba de efluxo dependente de adenosina trifosfato que atua na membrana como barreira celular contra toxinas e xenobióticos

(CZUBA; HILLGREN; SWAAN, 2018). É amplamente expressada no fígado, intestino, rim, cérebro e na placenta (SILVA R. *et al.*, 2015; CZUBA; HILLGREN; SWAAN, 2018). Diversos fármacos foram identificados como substratos da P-gp, incluindo anticancerígenos, imunossupressores, hormônios esteroides e bloqueadores dos canais de cálcio. Em geral, estes fármacos têm uma biodisponibilidade reduzida em razão do resultado de sua extrusão aumentada na parede do intestino para o lúmen intestinal. Além disso, a inibição da P-gp por um fármaco pode aumentar a concentração plasmática de outro fármaco substrato da P-gp, levando a atividades farmacológicas aumentadas, inclusive a toxicidade (WANG *et al.*, 2015; CZUBA; HILLGREN; SWAAN, 2018).

A contribuição do tacrolimo para a imunossupressão eficaz no campo do transplante renal já está bem estabelecida (SCHUTTE-NUTGEN, *et al.*, 2018; BENTATA, 2019). Trata-se de um inibidor da calcineurina metabolizado pela citocromo P450 3A4 (CYP3A4) (MADSEN *et al.*, 2017). Por possuir uma estreita janela terapêutica, fatores que afetam a absorção ou distribuição de tacrolimo são de extrema importância clínica (PATEL *et al.*, 2012).

Com frequência, os inibidores da bomba de prótons (IBPs) são administrados a pacientes transplantados como tratamento ou profilaxia para úlceras (TAKAHASHI *et al.*, 2007; PELOSO *et al.*, 2014). Esta classe de fármacos é metabolizada pelas CYP em seres humanos, sobretudo CYP2C19 e CYP3A4. É sabido que o tacrolimo e os IBPs compartilham o sistema CYP3A4 para metabolismo e, conseqüentemente, interações medicamentosas podem ocorrer quando administrados simultaneamente. Além disso, já está documentado que o omeprazol, um IBP, tem influências adversas reais na farmacocinética de outros medicamentos como diazepam, carbamazepina, clozapina e indinavir (LI *et al.*, 2013).

No entanto, as interações farmacológicas do tacrolimo com omeprazol são descritas, sobretudo, apenas em relação às vias metabólicas comuns (CYP3A4 e P-gp) (YIGITASLAN; EROL; CENGELLI, 2016).

Segundo Maguire, Franz e Hains (2012), muitos autores como Moreau *et al.* (2006) e Katsakiori *et al.* (2010) têm descrito o potencial farmacológico da correlação entre tacrolimo e omeprazol e a variabilidade farmacogenética dos genes da CYP. No entanto, os dados são conflitantes indicando que um único mecanismo não resultaria em todas as interações observadas na clínica estimulando, desta forma, pesquisas com outras possíveis vias de interação. Estudos de Wong (2001) e

Katsakiori *et al.* (2010) demonstraram que não está bem estabelecida a interferência do omeprazol no metabolismo do tacrolimo. Talvez um desses mecanismos possa ser a possível alcalinização mais rápida do intestino pelo omeprazol.

Hutchinson *et al.* (2007) e Mullin *et al.* (2009) relataram em seus trabalhos que a administração de baixas doses de omeprazol pode aumentar o pH gástrico para quase 4, estabilizando-se, assim, por um período de até oito horas. Assim, há elevação do pH, o que faz o suco gástrico chegar ao duodeno com menos acidez (ROHSS; HASSELGREN; HEDENSTROM, 2002).

Segundo Venkataramanan *et al.* (1995), a absorção do tacrolimo é mais eficiente em meio alcalino. Desta forma, ao se administrar o omeprazol antes deste, o aumento do pH estomacal reduz a acidez gástrica liberando para o duodeno um conteúdo mais alcalino podendo aumentar a absorção do tacrolimo (VENKATARAMANAN *et al.*, 1991; LACY *et al.*, 2011). Podemos inferir que os resultados do presente trabalho comprovam isso.

Zhao *et al.* (2012) relataram a interação entre omeprazol e tacrolimo em um paciente transplantado renal que tomava tacrolimo regularmente. Os autores introduziram o omeprazol na terapia e, 24 horas após, observaram elevações na concentração sérica de tacrolimo. A tentativa de reduzir a dose deste foi infrutífera, pois a concentração do imunossupressor continuou a aumentar e surgiram alguns efeitos nefrotóxicos como a proteinúria. Neste trabalho, os autores relataram que essa interação pode ser atribuída à via comum metabólica e ao perfil farmacogenético do sujeito.

Contudo, é importante observar que outros fatores como a alcalinização, o peristaltismo e o aumento da permeabilidade podem favorecer a absorção de diferentes classes de medicamentos.

Mertz-Nielsen *et al.* (1996), comparando omeprazol e ranitidina em voluntários saudáveis, verificaram que o inibidor da bomba de prótons promove mais secreção de bicarbonato na mucosa proximal duodenal após duas horas de uso em comparação com o antagonista dos receptores H₂. Esse fato pode estar relacionado com a alcalinização mais rápida do duodeno. Nakamura *et al.* (1995), estudando sujeitos com pancreatite crônica, constataram que após quatro horas do uso de omeprazol houve incremento de 0,7 a 1,0 nos valores de pH no intestino delgado superior.

Além da promoção da alcalinização, Mullin *et al.* (2008) demonstraram que o esomeprazol pode aumentar a permeabilidade intestinal à sacarose, sugerindo que a função de barreira das junções estreitas que controla o transporte paracelular pode ser afetado pelos IBPs. Esse aumento da permeabilidade pode ter relação com a possível alcalinização exercida por esses fármacos.

De Sommers *et al.* (1992), estudando voluntários saudáveis, relataram amplificação do peristaltismo do intestino delgado em decorrência da hipocloridria, podendo este fato ter influenciado no aumento da absorção de teofilina.

Diante do acima exposto, foi também objetivo deste trabalho verificar se possíveis alterações na acidez gástrica induzidas pelo omeprazol aumentariam a concentração sérica de tacrolimo no curto prazo. Mostramos *in vivo* que a alcalinização promovida pelo pré-tratamento durante cinco dias com omeprazol foi capaz de aumentar os níveis séricos de tacrolimo em 111%. Peloso *et al.* (2014) verificaram que o omeprazol ampliou a concentração sérica de tacrolimo de pacientes transplantados renais quando ingerido duas horas antes da ingestão de tacrolimo, provavelmente através da alcalinização do conteúdo intestinal. Os dados deste estudo estão de acordo com os resultados obtidos pelos autores.

Após a coleta do conteúdo estomacal constatamos que o tratamento de animais submetidos ao procedimento de ligadura do piloro com omeprazol interfere na alcalinização e na absorção do tacrolimo.

Klotz, Schwab e Treiber (2004) relataram a existência de oito alelos da enzima citocromo P450 isoforma CYP2C19 que resultam em três fenótipos: metabolizadores lentos, metabolizadores extensivos heterozigóticos e metabolizadores extensivos. Em caucasianos-europeus, os metabolizadores lentos podem chegar até 3,8%, enquanto na Ásia/Oceania até 23%. Neste sentido, a administração de uma mesma dose do IBPs levará a uma exposição maior ao fármaco em indivíduos com metabolizadores lentos do que nos extensivos, enquanto em metabolizadores extensivos heterozigóticos haverá exposição intermediária. Assim, após a administração do omeprazol, o pH gástrico dos indivíduos com metabolizadores lentos apresenta-se em torno de 4,5, o dos metabolizadores extensivos heterozigóticos 3,3 e o dos metabolizadores extensivos, 2,1. Um indivíduo que seja, por exemplo, metabolizador extensivo poderá não apresentar resposta ao tratamento. Desta forma, a dosagem deverá ser aumentada ou o IBP deverá ser trocado por algum fármaco que não sofra tal influência.

O presente estudo confirmou que a alcalinização do estômago pode favorecer a absorção do tacrolimo pela entrega do conteúdo mais alcalino no intestino. Este resultado é extremamente importante, pois a população asiática, que possui mais metabolizadores lentos, teria maior absorção de tacrolimo, uma vez que manteriam o pH elevado por mais tempo. Venkataramanan *et al.* (1991; 1995), relataram em seus estudos que a absorção do tacrolimo pode ser influenciada pela alcalinização mais rápida do duodeno em razão do uso de omeprazol. Nossos achados corroboram resultados destes estudos, ou seja, reforça nossa tese.

Pelo fato de quase 70% das enzimas CYP3A estarem presentes no intestino, o metabolismo do tacrolimo é maior no duodeno e no jejuno, sendo esta a parte do sistema gastrointestinal que o tacrolimo é mais absorvido (KAGAYAMA *et al.* 1993; LAMPEN *et al.* 1996; PAINE *et al.* 1997; HASEGAWA *et al.* 2001). Porém, estas enzimas afetam apenas a absorção, mas não a eliminação sistêmica do tacrolimo (TSUCHIYA *et al.* 2004). Assim, o polimorfismo da CYP3A5 presente no intestino apresenta papel-chave nos mecanismos responsáveis pela variação sanguínea de tacrolimo em razão da interferência do metabolismo de primeira passagem do tacrolimo no duodeno, jejuno e íleo, na qual apresentam pH alcalino, favorável à absorção do tacrolimo. A absorção nestes casos pode ser facilitada tanto pela possível inibição da CYP3A e P-gp quanto pela alcalinização derivada do omeprazol.

Hu *et al.* (2018), em estudo com 165 receptores de transplante renal acompanhado por três meses pós-transplante, investigaram a interferência na farmacocinética do tacrolimo em relação ao polimorfismo de genes que codificam enzimas metabolizadoras (CYP3A) e transportador de efluxo (P-gp) do tacrolimo. A conclusão dos autores foi de que é grande a variabilidade interindividual em sua farmacocinética, demonstrando a importância de pesquisar mais sobre o tema, pois uma compreensão mecanicista dos fatores subjacentes que afetam a farmacocinética de inibidores da calcineurina pode ser útil para personalizar ainda mais essas terapias.

Estudos realizados por Matsuda *et al.* (1996) e Hosohata *et al.* (2009) mostraram que a administração de IBPs reduziu o metabolismo e afetou a farmacocinética do tacrolimo. Robinson e Horn (2003) relataram que a supressão ácida em decorrência do uso de IBPs tem magnitude maior de risco do que apenas as interações droga–droga. Assim, estes trabalhos endossam a importância deste estudo, pois o que foi pesquisado é exatamente a facilitação possível da absorção

de tacrolimo em razão da alcalinização rápida (duas horas) do duodeno pelo uso de omeprazol.

Em um relato de caso, Takahashi *et al.* (2004) apresentaram o caso de um paciente submetido ao transplante renal que recebeu tacrolimo para imunossupressão. O lansoprazol foi administrado no quarto dia pós-operatório para profilaxia de úlceras. A concentração mínima de tacrolimo aumentou significativamente após a introdução do lansoprazol, enquanto os resultados de testes de função hepática estavam nos limites normais. O lansoprazol foi interrompido no dia 15 e substituído por famotidina, no dia 17. A concentração mínima de tacrolimo voltou ao intervalo terapêutico após a administração do lansoprazol ter cessado (GRÁF. 10). Neste caso, a interação do IBP com o tacrolimo pode estar relacionada com a alcalinização mais rápida do duodeno promovida pelo lansoprazol, reforçando o observado no presente estudo.

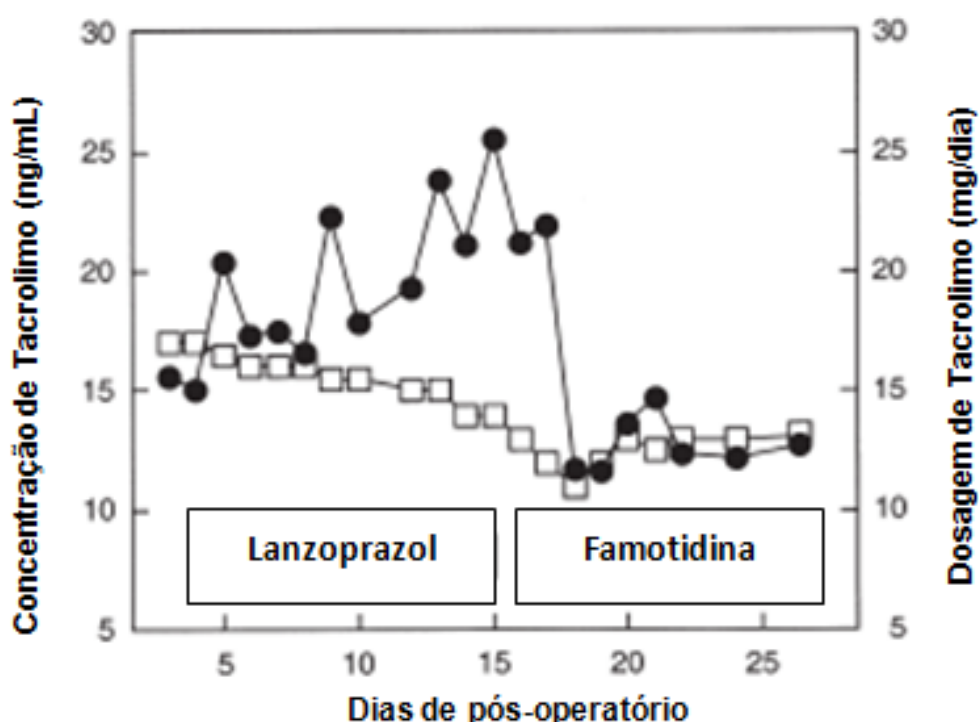


GRÁFICO 10. Efeito do lansoprazol e da famotidina na concentração mínima de tacrolimo (TCR)

● concentração mínima de tacrolimo; □ dosagem de tacrolimo

Fonte: adaptado de Takahashi *et al.* (2004)

Spriet *et al.* (2013) relataram o caso de um homem submetido a transplante de fígado em razão de uma insuficiência hepática fulminante provocada por intoxicação acidental com paracetamol (ingestão de 8 g durante seis horas). No

décimo primeiro dia após o transplante, foi detectado *Aspergillus* no lavado bronco-alveolar. Iniciou-se a administração intravenosa de voriconazol, e os níveis de tacrolimo, medidos diariamente, foram estáveis em torno de 6-7 ng/mL durante tal tratamento. Após dez dias de tratamento intravenoso, mudou-se a terapia para via oral do antifúngico. Os níveis mínimos de tacrolimo aumentaram imediatamente para 10–11 ng/mL, sem modificações na dose. Os níveis mínimos de voriconazol foram monitorados e estavam dentro do intervalo terapêutico. Esse aumento de 66% do tacrolimo derivou da inibição da CYP3A4 no intestino. Essas informações demonstram a importância de dar atenção a interações medicamentosas como entre tacrolimo e omeprazol.

Sy *et al.* (2013) relataram que polimorfismo da P-gp do trato gastrointestinal pode afetar a farmacocinética e aumentar a absorção do tacrolimo. Pode-se inferir que no presente trabalho, considerando o curto tempo de pesquisa, a influência da P-gp foi maior que a da CYP3A onde provavelmente a ação da P-gp na absorção teria uma relevância maior que a da CYP3A na metabolização.

Niioka *et al.* (2013) concluíram que a maior variabilidade interindividual da biodisponibilidade do tacrolimo para formulações orais parece ser relativa aos efeitos do polimorfismo CYP3A5. Este estudo não investigou os efeitos da ação da P-gp na absorção do tacrolimo. Assim, pode ser que essa glicoproteína tenha influenciado nos resultados.

Diferenças genéticas mediadas no metabolismo hepático e transporte intestinal pela P-gp podem ser um fator contribuinte importante para ampliar a variabilidade interpessoal na toxicidade do tacrolimo. Pelo menos em parte, a afinidade elevada do tacrolimo com a bomba de efluxo ajuda a explicar o aumento da concentração sérica deste quando está associado ao uso de um inibidor da P-gp, como o omeprazol. Por ser o tacrolimo excretado quase após o metabolismo e com meia-vida de trinta horas em média em voluntários saudáveis, podemos concluir que o aumento da concentração plasmática do tacrolimo associado com o omeprazol derivou, principalmente, da inibição da P-gp e alcalinização do trato gastrointestinal. Afinal, o tempo de ingestão e coleta do sangue foi de apenas duas horas.

Ao selecionar a dosagem ideal de um medicamento para um paciente individual, os ajustes de dose são feitos mediante monitoramento da concentração do fármaco no sangue. No entanto, esse tipo de ajuste de dose requer um tempo considerável porque um nível de estado estacionário deve ser alcançado

primeiramente. Para o tacrolimo, portanto, é difícil determinar a dosagem ideal nos primeiros dias após o transplante de órgãos. Isso pode levar à rejeição aguda de um órgão transplantado se a concentração de tacrolimo estiver baixa ou à toxicidade do medicamento se a concentração de tacrolimo for muito alta (JUN *et al.*, 2009).

Este estudo permitiu observar que o tacrolimo protegeu a mucosa gástrica nos modelos de úlcera induzidos por etanol e DAINÉ, provavelmente pela diminuição da inflamação e pela modulação do pH. Porém, sua atividade não foi verificada na cicatrização das úlceras induzidas pelo ácido acético.

Muito embora modelos experimentais usados estejam longe de representar um paciente transplantado, a utilização de animais na pesquisa com a finalidade de se compreender os fenômenos biológicos, sempre esteve presente na vida do ser humano. É um importante recurso que possibilitou inúmeras contribuições para o cuidado à saúde com tratamentos para diversas doenças. Os resultados aqui observados mostram como a interação entre omeprazol e tacrolimo pode ser perigosa para usuários do referido imunossupressor. Isso porque o aumento de 111% da concentração sérica do grupo tacrolimo com omeprazol em relação ao grupo tacrolimo sem omeprazol ocorreu em um período de apenas duas horas, enquanto o monitoramento de concentração do tacrolimo, depende do tempo do transplante, pode ocorrer a cada três meses.

O aumento elevado na concentração sérica do tacrolimo pode provocar danos irreversíveis ao indivíduo até a próxima dosagem, quando o prescritor terá condições de tomar as devidas providências para ajustar a dose. Este estudo reforça a necessidade de uma interação maior entre a equipe multidisciplinar, onde cada profissional irá contribuir para uma anamnese criteriosa do paciente, verificando a necessidade real da prescrição do omeprazol (um item a mais de interferência no já complicado medicamento tacrolimo quanto a atingir sua concentração sérica ideal), a fim de possibilitar um tratamento mais seguro e com menos custo.

8 CONCLUSÕES

O tacrolimo protegeu a mucosa gástrica de animais contra lesões induzidas pelo etanol e pela droga anti-inflamatória não esteroideal. Suas ações anti-inflamatória e moduladora da secreção ácida gástrica estão entre os prováveis mecanismos de proteção. Contudo, por diminuir a produção de citocinas que participam da cicatrização, o tacrolimo não foi capaz de promover a cicatrização da úlcera gástrica no modelo crônico induzido pelo ácido acético.

Este estudo permitiu observar que pré-tratamento com o omeprazol aumentou as concentrações séricas de tacrolimo no curto prazo. Esses dados levam a inferir que a provável alcalinização do conteúdo intestinal, interferiu em tal resultado.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No que se refere ao tacrolimo, é difícil determinar a dosagem ideal nos primeiros dias após o transplante de órgãos. Nesse caso, pode haver rejeição aguda de um órgão caso a concentração de tacrolimo esteja muito baixa ou pode haver toxicidade pelo medicamento se a concentração de tacrolimo for muito alta.

Considerando que ajustar a administração de tacrolimo é complicada devido sua estreita faixa terapêutica e variabilidade farmacocinética interpaciente e intrapaciente, sugerimos além do monitoramento para o ajuste da dose, verificar a presença ou ausência de úlceras.

Por possuir atividade antiulcerogênica em modelo agudo, provavelmente não seria necessário a prescrição do omeprazol em pacientes sem histórico de gastrite e/ou úlcera gástrica. No entanto, para aqueles já acometidos por úlcera péptica, essa restrição não deve ser adotada em virtude dos danos derivados do tacrolimo na cicatrização da úlcera e da atividade curativa da úlcera pelo omeprazol.

Assim a prescrição do omeprazol (para prevenir desconfortos gastrintestinais) concomitante com o tacrolimo deve ser discutida com a equipe multiprofissional para evitar complicações no tratamento dos transplantados.

Por fim, sugerimos com o presente trabalho um controle laboratorial de tacrolimo com menor espaço de tempo do que o preconizado, quando iniciar ou interromper o tratamento com omeprazol.

As limitações deste estudo incluem: o pequeno número de animais por grupo; avaliação aguda ou por curto espaço de tempo, pois o paciente fará uso crônico da medicação; o uso de dosagem do tacrolimo por kg nos experimentos, superior a dosagem usual em humanos; o fato do trabalho ter sido realizado em ratos e não em seres humanos. Assim sugerimos estudos observacionais e estudos clínicos sobre outras interações medicamentosas, em especial relacionando a interferência do omeprazol sobre o tacrolimo no curto prazo, com amostras maiores e em humanos.

REFERÊNCIAS

- ABDEL-SALAM, O. M. *et al.* Gastric mucosal integrity: gastric mucosal blood flow and microcirculation: an overview. **Journal of Physiology**, Paris, v. 95, n. 1–6, p. 105–127, Jan. 2001. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0928-4257\(01\)00015-8](https://doi.org/10.1016/S0928-4257(01)00015-8). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928425701000158?via%3Dihub>. Acesso em: 1 jun. 2020.
- ABD EL-GHFFAR, E. A. *et al.* The protective role of *ocimum basilicum* L. (Basil) against aspirin-induced gastric ulcer in mice: impact on oxidative stress, inflammation, motor deficits and anxiety-like behavior. **Food and Function**, Mainz, v. 9, n. 8, p. 4457–4468, July 2018. DOI: <https://doi.org/10.1039/C8FO00538A>. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2018/FO/C8FO00538A#!divAbstract>. Acesso em: 1 jun. 2020.
- ABOUL-ENEIN, H. Y.; KŁADNA, A.; KRUK, I. Radical scavenging ability of some compounds isolated from *Piper cubeba* towards free radicals. **Luminescence: the journal of biological and chemical luminescence**, Chichester, v. 26, n. 3, p. 202–207, May 2011. DOI: <https://doi.org/10.1002/bio.1209>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bio.1209>. Acesso em: 1 jun. 2020.
- AHLUWALIA, A. *et al.* NSAID-induced injury of gastric epithelial cells is reversible: roles of mitochondria, AMP kinase, NGF, and PGE₂. **American Journal of Physiology: gastrointestinal and liver physiology**, California, v. 317, n. 6, G862–G871, Dec. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00192.2019>. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajpgi.00192.2019>. Acesso em: 1 jun. 2020.
- AITKEN, M. *et al.* **Medicines use and spending in the U. S.:** a review of 2015 and outlook to 2020. Parsippany: IMS Institute for Healthcare Informatics, Apr. 2016. Disponível em: <https://static1.squarespace.com/static/54d50ceee4b05797b34869cf/t/5711197b45bf21650748e8ad/1460738430435/IMS+Health+2015.pdf>. Acesso em: 4 jun. 2020.
- ALBAYIT, S. F. A. *et al.* Prophylactic effects of *clausena excavata* burum. f. leaf extract in ethanol-induced gastric ulcers. **Drug Design, Development and Therapy**, Auckland, v. 10, p. 1973–1986, June 2016. DOI: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S103993>. Disponível em: <https://www.dovepress.com/prophylactic-effects-of-clausena-excavata-burum-f-leaf-extract-in-etha-peer-reviewed-article-DDDT>. Acesso em: 1 jun. 2020.
- ALI, T.; ROBERTS, D. N.; TIERNEY, W. M. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. **The American Journal of Medicine**, New York, v. 122, n. 10, p. 896–903, 1 Oct. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.04.014>. Disponível em: [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(09\)00528-2/fulltext](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(09)00528-2/fulltext). Acesso em: 4 jun. 2020.

ALLISON, A. C. Immunosuppressive drugs: the first 50 years and a glance forward. **Immunopharmacology**, Amsterdam, v. 47, n. 2-3, p. 63-83, May 2000. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0162-3109\(00\)00186-7](https://doi.org/10.1016/S0162-3109(00)00186-7). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016231090001867?via%3Dihub>. Acesso em: 4 jun. 2020.

ALMEIDA, A. B. A. *et al.* Anti-ulcerogenic mechanisms of the sesquiterpene lactone onopordopicrin-enriched fraction from *Arctium lappa* L. (Asteraceae): role of somatostatin, gastrin, and endogenous sulfhydryls and nitric oxide. **Journal of Medicinal Food**, Larchmont, v. 15, n. 4, p. 378-383, Mar. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1089/jmf.2011.0025>. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jmf.2011.0025>. Acesso em: 1 jun. 2020.

ANDERSSON, T. *et al.* Identification of human liver cytochrome P450 isoforms mediating omeprazole metabolism. **British Journal of Clinical Pharmacology**, Oxford, v. 36, n. 6, p. 521-530, Dec. 1993. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1993.tb00410.x>. Disponível em: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2125.1993.tb00410.x>. Acesso em: 5 jun. 2020.

ANDRADE, C. *et al.* Comparação do metabolismo interespecies dos principais anticonvulsivantes usados na prática clínica. **Revista Brasileira de Farmácia**, Rio de Janeiro, v. 94, n. 3, p. 321-330, 2013. Disponível em: <http://www.rbfarma.org.br/files/rbf-v94n3-17.pdf>. Acesso em: 26 maio 2020.

ANDREWS, F. J.; MALCONTENTI-WILSON, C.; O'BRIEN, P. E. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on LFA-1 and ICAM-1 expression in gastric mucosa. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, Bethesda, v. 266, n. 4, p. G657-G664, 1 Apr. 1994. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1994.266.4.G657>. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajpgi.1994.266.4.G657>. Acesso em: 5 jun. 2020.

ARAF KESHK, W. *et al.* Modulatory effect of silymarin on nuclear factor-erythroid-2-related factor 2 regulated redox status, nuclear factor-κB mediated inflammation and apoptosis in experimental gastric ulcer. **Chemico-Biological Interactions**, Limerick, v. 273, p. 266-272, Aug. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.06.022>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009279717305495?via%3Dihub>. Acesso em: 4 jun. 2020.

ARMSTRONG, V. W.; OELLERICH, M. New developments in the immunosuppressive drug monitoring of cyclosporine, tacrolimus, and azathioprine. **Clinical Biochemistry**, Tarrytown, v. 34, n. 1, p. 9-16, Feb. 2001. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0009-9120\(00\)00175-2](https://doi.org/10.1016/S0009-9120(00)00175-2). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009912000001752?via%3Dihub>. Acesso em: 9 jun. 2020.

ASAKO, H. *et al.* Modulation of leukocyte adhesion in rat mesenteric venules by aspirin and salicylate. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 103, n. 1, p. 146-152, July 1992. DOI: [http://doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)91107-F](http://doi.org/10.1016/0016-5085(92)91107-F). Disponível em: [https://www.gastrojournal.org/article/0016-5085\(92\)91107-F/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/0016-5085(92)91107-F/pdf). Acesso em: 1 jun. 2020.

ASCOLI, B. M.; ALEGRE, P. **Associação entre o uso de inibidores da bomba de prótons e deficiência de magnésio: um corte transversal**. 2012. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/48997>. Acesso em: 23 maio 2020.

ASHP Guidelines: Minimum Standard for Pharmacies in Hospitals. **American Journal of Health-System Pharmacy**, [s. l.], v. 70, n. 18, p. 1619-1630, 15 Sept. 2013. DOI: <https://doi.org/10.2146/sp130001>. Disponível em: <https://academic.oup.com/ajhp/article-abstract/70/18/1619/5112346?redirectedFrom=fulltext>. Acesso em: 1 jun. 2020.

ASTELLAS PHARMA US, INC. (PER FDA). **ASTAGRAF XL(R) oral extended-release capsules, tacrolimus oral extended-release capsules**. [S. l.]: Astellas Pharma US, 2015.

ASTELLAS PHARMA US INC (PER FDA). **PROGRAF(R) oral capsules, oral granules for suspension, intravenous injection, tacrolimus oral capsules, oral granules for suspension, intravenous injection**. [S. l.]: Astellas Pharma US, 2018.

AVIELLO, G. *et al.* Potent antioxidant and genoprotective effects of boeravinone G, a rotenoid isolated from boerhaavia diffusa. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 6, n. 5, p. e19628, 20 May 2011. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019628>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0019628>. Acesso em: 4 jun. 2020.

BAE, Y. S. *et al.* Regulation of reactive oxygen species generation in cell signaling. **Molecules and Cells**, Seoul, v. 32, n. 6, p. 491-509, 22 Dec. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10059-011-0276-3>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10059-011-0276-3>. Acesso em: 5 jun. 2020.

BANIĆ, M. *et al.* Historical impact to drive research in peptic ulcer disease. **Digestive Diseases**, [s. l.], v. 29, n. 5, p. 444-453, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1159/000331512>. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Abstract/331512>. Acesso em: 9 jun. 2020.

BARBARINO, J. M. *et al.* PharmGKB summary: cyclosporine and tacrolimus pathways. **Pharmacogenetics and Genomics**, Hagerstown, v. 23, n. 10, p. 563–585, Oct. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e328364db84>. Disponível em: <https://insights.ovid.com/article/01213011-201310000-00007>. Acesso em: 4 jun. 2020.

- BARBASTEFANO, V. *et al.* *Vernonia polyanthes* as a new source of antiulcer drugs. **Fitoterapia**, Amsterdam, v. 78, n. 7-8, 545-551, Dec. 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2007.07.003>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0367326X0700189X?via%3DiHub>. Acesso em: 1 jun. 2020.
- BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Química Nova**, São Paulo, v. 29, n. 1, p. 113-123, jan./fev. 2006. DOI: <http://doi.org/10.1590/S0100-40422006000100021>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422006000100021&lng=pt&nrm=iso&tling=pt. Acesso em: 1 jun. 2020.
- BARROS, E. J. G. *et al.* Glomerular hemodynamics and hormonal participation on cyclosporine nephrotoxicity. **Kidney International**, New York, v. 32, n. 1, p. 19-25, 16 Feb. 1987. DOI: <https://doi.org/10.1038/ki.1987.166>. Disponível em: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)34036-9/pdf](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)34036-9/pdf). Acesso em: 5 jun. 2020.
- BATISTA, L. M. *et al.* Gastric antiulcer activity of *Syngonanthus arthrotrichus* SILVEIRA. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, Tokyo, v. 27, n. 3, p. 328-332, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1248/bpb.27.328>. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/27/3/27_3_328/article. Acesso em: 4 jun. 2020.
- BAUKAL, A. J. *et al.* Evidence for participation of calcineurin in potentiation of agonist-stimulated cyclic AMP formation by the calcium-mobilizing hormone, angiotensin II. **The Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 269, n. 40, p. 24546-24549, Oct. 1994. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7929124/>. Acesso em: 24 maio 2020.
- BAUMGART, D. C.; MACDONALD, J. K.; FEAGAN, B. Tacrolimus (FK506) for induction of remission in refractory ulcerative colitis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], v. 16, n.3, CD007216, July 2008. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007216>. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007216/full>. Acesso em: 1 jun. 2020.
- BELL, A. D. *et al.* The Use of Antiplatelet Therapy in the Outpatient Setting: Canadian Cardiovascular Society Guidelines. **Canadian Journal of Cardiology**, [s. l.], v. 27, n. 3, p. S1-S59, 1 May 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2010.12.015>. Disponível em: [https://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X\(10\)00031-0/fulltext](https://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X(10)00031-0/fulltext). Acesso em: 1 jun. 2020.
- BENTATA, Y. Tacrolimus: 20 years of use in adult kidney transplantation. What we should know about its nephrotoxicity. **Artificial Organs**, Cambridge, 6 Aug. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/aor.13551>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/aor.13551>. Acesso em: 1 jun. 2020.

BERSTAD, K.; BERSTAD, A. Helicobacter pylori infection in peptic ulcer disease. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, London, v. 28, n. 7, p. 561–567, 1993. DOI: <https://doi.org/10.3109/00365529309096088>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00365529309096088>. Acesso em: 9 jun. 2020.

BI, L. C.; KAUNITZ, J. D. Gastroduodenal mucosal defense: an integrated protective response. **Current Opinion in Gastroenterology**, Philadelphia, v. 19, n. 6, p. 526–532, Nov. 2003. DOI: <https://doi.org/10.1097/00001574-200311000-00003>. Disponível em: https://journals.lww.com/co-gastroenterology/Abstract/2003/11000/Gastroduodenal_mucosal_defense_an_integrated.3.aspx. Acesso em: 1 jun. 2020.

BIGHETTI, A. É.; ANTÔNIO, M. A.; DE CARVALHO, J. E. Regulação e modulação da secreção gástrica. **Revista de Ciências Médicas**, Campinas, v. 11, n. 1, jan./abr. 2002. Disponível em: <https://seer.sis.puc-campinas.edu.br/seer/index.php/cienciasmedicas/article/view/1307/1281>. Acesso em: 24 maio 2020.

BLUME, H. *et al.* Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. **Drug Safety**, Auckland, v. 29, n. 9, p. 769–784, 2006. DOI: <https://doi.org/10.2165/00002018-200629090-00002>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165%2F00002018-200629090-00002>. Acesso em: 9 jun. 2020.

BOPARAI, V.; RAJAGOPALAN, J.; TRIADAFILOPOULOS, G. Guide to the use of proton pump inhibitors in adult patients. **Drugs**, Auckland, v. 68, n. 7, p. 925–947, 2008. DOI: <https://doi.org/10.2165/00003495-200868070-00004>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165%2F00003495-200868070-00004>. Acesso em: 4 jun. 2020.

BORHADE, V.; NAIR, H.; HEGDE, D. Design and evaluation of Self-Microemulsifying Drug Delivery System (SMEDDS) of Tacrolimus. **AAPS PharmSciTech**, New York, v. 9, n. 1, p. 13–21, 4 Jan. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-007-9014-8>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1208%2Fs12249-007-9014-8>. Acesso em: 9 jun. 2020.

BRAGA, M. P.; SILVA, C. D. B.; ADAMS, A. I. H. Inibidores da bomba de prótons: revisão e análise farmacoeconômica. **Saúde**, Santa Maria, v. 37, n. 2, p. 19, jul./dez. 2012. DOI: <https://doi.org/10.5902/223658342963>. Disponível em: <https://periodicos.ufsm.br/revistasauade/article/view/2963>. Acesso em: 1 jun. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria 666, de 17 de julho de 2012**. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - imunossupressão no transplante renal. O secretário de atenção à saúde, no uso das atribuições. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 17 Jul. 2012. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2012/prt0666_17_07_2012.html. Acesso em: 9 jun. 2020.

BRAVO, D. *et al.* *Helicobacter pylori* in human health and disease: mechanisms for local gastric and systemic effects. **World Journal of Gastroenterology**, Pleasanton, v. 24, n. 28, p. 3071-3089, July 2018. DOI:

<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v24.i28.3071>. Disponível em:

<https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v24/i28/3071.htm>. Acesso em: 1 jun. 2020.

BROWN, M. R.; CHEW, C. S. Carbachol-induced protein phosphorylation in parietal cells: regulation by $[Ca^{2+}]_i$. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, Bethesda, v. 257, n. 1, p. G99-G110, 1 Jul. 1989. DOI:

<https://doi.org/10.1152/ajpgi.1989.257.1.G99>. Disponível em:

<https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajpgi.1989.257.1.G99>. Acesso em: 5 jun. 2020.

BRZOZOWSKI, T. *et al.* Comparison of prostaglandin and cimetidine in protection of isolated gastric glands against indomethacin injury. **Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society**, Krakow, v. 56, p. 75-88, 2005. Suppl 5. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16247190/>. Acesso em: 23 maio 2020.

BRZOZOWSKI, T. Experimental production of peptic ulcer, gastric damage and cancer models and their use in pathophysiological studies and pharmacological treatment--Polish achievements. **Journal of Physiology and Pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society**, Krakow, v. 54, p. 99-126, 2003. Suppl 3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15075467/>. Acesso em: 23 maio 2020.

BRZOZOWSKI, T. *et al.* Classic NSAID and selective cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 inhibitors in healing of chronic gastric ulcers. **Microscopic Research and Technique**, [s. l.], v. 53, n. 5, p. 343-353, June 2001. DOI:

<https://doi.org/10.1002/jemt.1102>. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jemt.1102>. Acesso em: 1 jun. 2020.

CABEZA, J. *et al.* Mechanisms involved in gastric protection of melatonin against oxidant stress by ischemia-reperfusion in rats. **Life Sciences**, Amsterdam, v. 68, n. 12, p. 1405-1415, 9 Feb. 2001. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(01\)00935-3](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(01)00935-3). Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320501009353?via%3Dihub>. Acesso em: 5 jun. 2020.

CHAN, F. K.; LEUNG, W. Peptic-ulcer disease. **The Lancet**, [s. l.], v. 360, n. 9337, p. 933-941, 21 Sept. 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11030-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11030-0).

Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(02\)11030-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(02)11030-0/fulltext). Acesso em: 1 jun. 2020.

CHAN, L. M. S.; LOWES, S.; HIRST, B. H. The ABCs of drug transport in intestine and liver: efflux proteins limiting drug absorption and bioavailability. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 25-51, Jan. 2004. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2003.07.003>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928098703002264?via%3Dihub>. Acesso em: 4 jun. 2020.

CHANDRASEKHARAN, N. V. *et al.* COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 99, n. 21, p. 13926–13931, 15 Oct. 2002. DOI:

<https://doi.org/10.1073/pnas.162468699>. Disponível em:

<https://www.pnas.org/content/99/21/13926>. Acesso em: 9 jun. 2020.

CHEN, X.; JI, Z. L.; CHEN, Y. Z. TTD: therapeutic target database. **Nucleic Acids Research**, Oxford, v. 30, n. 1, p. 412-415, 1 Jan. 2002. DOI:

<https://doi.org/10.1093/nar/30.1.412>. Disponível em:

<https://academic.oup.com/nar/article/30/1/412/1331814>. Acesso em: 1 jun. 2020.

CHEN, X. *et al.* Fluorescent and luminescent probes for detection of reactive oxygen and nitrogen species. **Chemical Society Reviews**, Letchworth, v. 40, n. 9, p. 4783, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1039/c1cs15037e>. Disponível em:

<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2011/CS/c1cs15037e#divAbstract>.

Acesso em: 4 jun. 2020.

CHEUNG, K. S. *et al.* Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. **Gut**, London, v. 67, n. 1, p. 28-35, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314605>.

Disponível em: <https://gut.bmj.com/content/67/1/28>. Acesso em: 9 jun. 2020.

CHO, C. H. Current roles of nitric oxide in gastrointestinal disorders. **Journal of Physiology**, Paris, v. 95, n. 1-6, p. 253-256, Jan./Dec. 2001. DOI:

[https://doi.org/10.1016/s0928-4257\(01\)00034-1](https://doi.org/10.1016/s0928-4257(01)00034-1). Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928425701000341?via%3DiHub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

CHRISTIANS, U. *et al.* Identification of drugs inhibiting the *in vitro* metabolism of tacrolimus by human liver microsomes. **British Journal of Clinical Pharmacology**, Oxford, v. 41, n. 3, p. 187–190, Mar. 1996. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1996.tb00181.x>. Disponível em:

<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2125.1996.tb00181.x>.

Acesso em: 1 jun. 2020.

CHUN, A. H. C. *et al.* Lansoprazole: administration of the contents of a capsule dosage formulation through a nasogastric tube. **Clinical Therapeutics**, Belle Mead, v. 18, n. 5, p. 833-842, 1 Sept. 1996. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(96\)80043-9](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(96)80043-9). Disponível em:

[https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(96\)80043-9/pdf](https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(96)80043-9/pdf). Acesso em: 1 jun. 2020.

CILLIERS, A.; ADLER, A.J.; SALOOJEE, H. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. **Cochrane Database Systematic Reviews**, [s. l.], v. 5, p. CD003176, 28 May 2015. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003176.pub3>.

Disponível em:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003176.pub3/full>.

Acesso em: 1 jun. 2020.

COLLETT, A. *et al.* Predicting p-glycoprotein effects on oral absorption: correlation of transport in caco-2 with drug pharmacokinetics in wild-type and *mdr1a*(-/-) mice in vivo. **Pharmaceutical Research**, New York, v. 21, n. 5, p. 819-826, May 2004. DOI: <https://doi.org/10.1023/B:PHAM.0000026434.82855.69>. Disponível em:

<https://link.springer.com/article/10.1023%2FB%3APHAM.0000026434.82855.69>.

Acesso em: 9 jun. 2020.

COLLINS, S. M.; BERCIK, P. The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease.

Gastroenterology, Philadelphia, v. 136, n. 6, p. 2003-2014, May 2009. DOI:

<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.01.075>. Disponível em:

[https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(09\)00346-1/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(09)00346-1/fulltext). Acesso em: 1 jun. 2020.

COLUCCI, R. *et al.* Characterization of mechanisms underlying the effects of esomeprazole on the impairment of gastric ulcer healing with addition of NSAID treatment. **Digestive and Liver Disease**, [s. l.], v. 41, n. 6, p. 395-405, 2 Mar. 2009.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2008.10.004>. Disponível em:

[https://www.dldjournalonline.com/article/S1590-8658\(08\)00690-7/fulltext](https://www.dldjournalonline.com/article/S1590-8658(08)00690-7/fulltext). Acesso em: 1 jun. 2020.

COVER, T. L.; BLASER, M. J. *Helicobacter pylori* in health and disease.

Gastroenterology, Philadelphia, v. 136, n. 6, p. 1863-1873, May 2009. DOI:

<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.01.073>. Disponível em:

[https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(09\)00339-4/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(09)00339-4/fulltext). Acesso em: 1 jun. 2020.

CREMONESI, G.; CAVALIERI, L. Efficacy and safety of morniflumate for the treatment of symptoms associated with soft tissue inflammation. **Journal of International Medical Research**, [s. l.], v. 43, p. 290-302, 2015. DOI:

<https://doi.org/10.1177/0300060514567212>. Disponível em:

<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0300060514567212>. Acesso em: 5 jun. 2020.

CUMMINS, C. L. Unmasking the dynamic interplay between intestinal P-Glycoprotein and CYP3A4. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, [s. l.], v. 300, n. 3, p. 1036-1045, Mar. 2002. DOI: <https://doi.org/10.1124/jpet.300.3.1036>.

Disponível em: <http://jpet.aspetjournals.org/content/300/3/1036>. Acesso em: 1 jun. 2020.

CZUBA, L.C.; HILLGREN, K.M.; SWAAN, P.W. Post-translational modifications of transporters. **Pharmacology & Therapeutics**, Oxford, v. 192, p. 88-99, Dec. 2018.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.06.013>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163725818301153?via%3Dihub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

DAI, Y. Effect of CYP3A5 polymorphism on tacrolimus metabolic clearance in vitro. **Drug Metabolism and Disposition**, [s. l.], v. 34, n. 5, p. 836-847, May 2006. DOI:

<https://doi.org/10.1124/dmd.105.008680>. Disponível em:

<http://dmd.aspetjournals.org/content/34/5/836>. Acesso em: 1 jun. 2020.

DAVENPORT, H. W. Why the stomach does not digest itself. **Scientific American**, New York, v. 226, n. 1, p. 87-93, Jan. 1972. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4550480/>. Acesso em: 23 maio 2020.

DEHMER, S. P. *et al.* Aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: a decision analysis for the U. S. preventive services task force. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 164, n. 12, p. 777-786, June 2016. DOI: <https://doi.org/10.7326/M15-2129>. Disponível em: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M15-2129?doi=10.7326%2FM15-2129&>. Acesso em: 1 jun. 2020.

DE-FARIA, F. M. *et al.* Antioxidant action of mangrove polyphenols against gastric damage induced by absolute ethanol and ischemia-reperfusion in the rat. **Scientific World Journal**, [s. l.], v. 2012, p. 1-10, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1100/2012/327071>. Disponível em: <http://downloads.hindawi.com/journals/tswj/2012/327071.pdf>. Acesso em: 5 jun. 2020.

DE-FARIA, F. M. *et al.* Mechanisms of action underlying the gastric antiulcer activity of the *Rhizophora mangle* L. **Journal of Ethnopharmacology**, Limerick, v. 139, n. 1, p. 234-243, Jan. 2012b. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.11.007>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874111007987?via%3Dihub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

DE GIACOMO, C. *et al.* Omeprazole treatment of severe peptic disease associated with antral G cell hyperfunction and hyperpepsinogenemia I in an infant. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 117, n. 6, p. 989-993, Dec. 1990. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)80152-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)80152-0). Disponível em: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(05\)80152-0/pdf](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(05)80152-0/pdf). Acesso em: 1 jun. 2020.

DE JAGER, C. P. C. *et al.* Proton pump inhibitor therapy predisposes to community-acquired *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, Oxford, v. 36, n. 10, p. 941-949, 3 Oct. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.12069>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/apt.12069>. Acesso em: 9 jun. 2020.

DE LIRA MOTA, K. S. *et al.* Flavonoids with gastroprotective activity. **Molecules**, Basel, v. 14, n. 3, p. 979-1012, 3 Mar. 2009. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules14030979>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/14/3/979>. Acesso em: 9 jun. 2020.

DE SOMMERS, K. *et al.* The effects of omeprazole-induced hypochlorhydria on absorption of theophylline from a sustained-release formulation. **European Journal of Clinical Pharmacology**, Berlin, v. 43, n. 2, p. 141-143, Mar. 1992. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01740660>. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/BF01740660.pdf>. Acesso em: 9 jun. 2020.

DEL SOLDATO, P. *et al.* Oxygen free radicals interact with indomethacin to cause gastrointestinal injury. **Agents and Actions**, Basel, v. 17, n. 5-6, p. 484-488, Mar. 1986. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01965518>. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/BF01965518.pdf>. Acesso em: 9 jun. 2020.

DEY, I.; LEJEUNE, M.; CHADEE, K. Prostaglandin E₂ receptor distribution and function in the gastrointestinal tract. **British Journal of Pharmacology**, London, v. 149, n. 6, p. 611-623, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706923>. Disponível em: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1038/sj.bjp.0706923>. Acesso em: 9 jun. 2020.

DING, M. *et al.* Distribution of prostaglandin E receptors in the rat gastrointestinal tract. **Prostaglandins**, New York, v. 53, n. 3, p. 199-216, Mar. 1997. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0090-6980\(97\)00015-4](https://doi.org/10.1016/s0090-6980(97)00015-4). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0090698097000154?via%3Dihub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

DONG, M. H.; KAUNITZ, J. D. Gastroduodenal mucosal defense. **Current Opinion in Gastroenterology**, Philadelphia, v. 22, n. 6, p. 599-606, Nov. 2006. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.mog.0000245540.87784.75>. Disponível em: https://journals.lww.com/co-gastroenterology/Abstract/2006/11000/Gastroduodenal_mucosal_defense.4.aspx. Acesso em: 1 jun. 2020.

DUNLAP, J. J.; PATTERSON, S. Peptic ulcer disease. **Gastroenterology Nursing**, [s. l.], v. 42, n. 5, p. 451-454, Sept./Oct. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1097/SGA.0000000000000478>. Disponível em: https://journals.lww.com/gastroenterologynursing/Citation/2019/09000/PEPTIC_ULCER_DISEASE.10.aspx. Acesso em: 1 jun. 2020.

DUTTA, D. *et al.* Recruitment of calcineurin to the TCR positively regulates T cell activation. **Nature Immunology**, New York, v. 18, n. 2, p. 196-204, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni.3640>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ni.3640>. Acesso em: 9 jun. 2020.

DUTTA, S.; AHMAD, Y. The efficacy and safety of tacrolimus in rheumatoid arthritis. **Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease**, London, v. 3, n. 6, p. 283-291, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1177/1759720X11419038>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1759720X11419038>. Acesso em: 5 jun. 2020.

ELLENHORN, J. D. I. *et al.* Activation of human t cells in vivo following treatment of transplant recipients with OKT3. **Transplantation**, Hagerstown, v. 50, n. 4, p. 608-612, Oct. 1990. DOI: <https://doi.org/10.1097/00007890-199010000-00016>. Disponível em: https://journals.lww.com/transplantjournal/Abstract/1990/10000/ACTIVATION_OF_HUMAN_T_CELLS_IN_VIVO_FOLLOWING.16.aspx. Acesso em: 1 jun. 2020.

EL-MARAGHY, S. A.; RIZK, S. M.; SHAHIN, N. N. Gastroprotective effect of crocin in ethanol-induced gastric injury in rats. **Chemico-Biological Interactions**, Limerick, v. 229, p. 26–35, Mar. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.01.015>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009279715000216?via%3Dihub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

ENTHOVEN W.T. *et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. **Cochrane Database Systematic Reviews**, [s. l.], v. 2, p. 1-65, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012087>. Disponível em:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012087/epdf/full>. Acesso em: 9 jun. 2020.

ESPLUGUES, J. V. A Pharmacological approach to gastric acid inhibition. **Drugs**, Auckland, v. 65, p. 7-12, 2005. Supplement 1. DOI:

<https://doi.org/10.2165/00003495-200565001-00003>. Disponível em:

<https://link.springer.com/article/10.2165%2F00003495-200565001-00003>. Acesso em: 9 jun. 2020.

FAHMI, A.A. *et al.* *Pulicaria crispa* mitigates gastric ulcer induced by ethanol in rats: role of treatment and auto healing. **Biomarkers**, Oxford, v. 24, n. 3, p. 286-294, 14 Jan. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1080/1354750X.2018.1556340>. Disponível em:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1354750X.2018.1556340>. Acesso em: 9 jun. 2020.

FAHMY N.M. *et al.* Gastroprotective effects of *Erythrina speciosa* (Fabaceae) leaves cultivated in Egypt against ethanol-induced gastric ulcer in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, Limerick, v. 248, p. 112297, Feb. 2020. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112297>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874119325656?via%3Dihub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

FALCÃO, H. S. *et al.* Plants of the American continent with antiulcer activity.

Phytomedicine, Stuttgart, v. 15, n. 1-2, p. 132-146, Jan. 2008. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2007.07.057>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S094471130700181X?via%3Dihub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

FANG, H. *et al.* Involvement of cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein in first-pass intestinal extraction of omeprazole in rabbits. **Acta Pharmacologica Sinica**, New York, v. 30, p. 1566-1572, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1038/aps.2009.142>.

Disponível em: <https://www.nature.com/articles/aps2009142.pdf>. Acesso em: 9 jun. 2020.

FIALKOW, L.; WANG, Y.; DOWNEY, G. P. Reactive oxygen and nitrogen species as signaling molecules regulating neutrophil function. **Free Radical Biology and Medicine**, [s. l.], v. 42, n. 2, p. 153–164, Jan. 2007. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2006.09.030>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0891584906006952?via%3Dihub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

FRANSEN, M. *et al.* Role of peroxisomes in ROS/RNS-metabolism: Implications for human disease. **Biochimica et Biophysica Acta**, Amsterdam, v. 1822, n. 9, p. 1363-1373, Sept. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.12.001>.

Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443911002791?via%3Dihub>.

Acesso em: 1 jun. 2020.

FROMM, M. F. Importance of P-glycoprotein at blood–tissue barriers. **Trends in Pharmacological Sciences**, Barking, v. 25, n. 8, p. 423-429, Aug. 2004. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.tips.2004.06.002>. Disponível em:

[https://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/fulltext/S0165-6147\(04\)00171-3?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0165614704001713%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/fulltext/S0165-6147(04)00171-3?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0165614704001713%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: 1 jun. 2020.

GABELLO, M. Omeprazole induces gastric transmucosal permeability to the peptide bradykinin. **World Journal of Gastroenterology**, Pleasanton, v. 16, n. 9, p. 1097, Mar. 2010. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i9.1097>. Disponível em:

<https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v16/i9/1097.htm>. Acesso em: 1 jun. 2020.

GALLO, P. *et al.* Drug–drug interactions involving CYP3A4 and p-glycoprotein in hospitalized elderly patients. **European Journal of Internal Medicine**, Amsterdam, v. 65, p. 51-57, 1 July 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.05.002>.

Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0953620519301475>.

Acesso em: 1 jun. 2020.

GANGULY, K. *et al.* Hydrogen peroxide-mediated downregulation of matrix metalloprotease-2 in indomethacin-induced acute gastric ulceration is blocked by melatonin and other antioxidants. **Free Radical Biology and Medicine**, [s. l.], v. 41, n. 6, p. 911-925, Sept. 2006. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2006.04.022>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0891584906002838?via%3Dihub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

GARCIA, S. C. *et al.* Ciclosporina A e tacrolimus: uma revisão. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 40, n. 6, p. 393-401, Dez. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1676-24442004000600007>. Disponível em:

<https://www.scielo.br/pdf/jbpml/v40n6/a07v40n6.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2020.

GINDZIENSKI, A.; ZWIERZ, K.; SAROSIEK, J. The role of mucus and its components in protection and repair within the alimentary tract mucosa: Polish experience. **Journal of Physiology and Pharmacology**: an official journal of the Polish Physiological Society, Krakow, v. 54, p. 127-144, Dec. 2003. Suppl 3.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15075468/>. Acesso em: 23 maio 2020.

GISBERT, J. P. Tratamiento farmacológico de la hemorragia digestiva por úlcera péptica. **Medicina Clínica**, Madrid, v. 127, n. 2, p. 66-75, June 2006. DOI:

<https://doi.org/10.1157/13089992>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775306721522?via%3Dihub>.

Acesso em: 1 jun. 2020.

GLAVIN, G. B.; SZABO, S. Experimental gastric mucosal injury: laboratory models reveal mechanisms of pathogenesis and new therapeutic strategies. **FASEB Journal**: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, Bethesda, v. 6, n. 3, p. 825-831, Feb. 1992. DOI: <https://doi.org/10.1096/fasebj.6.3.1740232>. Disponível em: <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1096/fasebj.6.3.1740232>. Acesso em: 1 jun. 2020.

GORTAZAR, C. *et al.* Crossing the interspecies barrier: opening the door to zoonotic pathogens. **PLoS Pathogens**, San Francisco, v. 10, n. 6, p. e1004129, June 2014. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004129>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1004129>. Acesso em: 1 jun. 2020.

GUDIS, K.; SAKAMOTO, C. The Role of Cyclooxygenase in Gastric Mucosal Protection. **Digestive Diseases and Sciences**, New York, v. 50, p. S16–S23, Oct. 2005. Supplement 1. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-005-2802-7>. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10620-005-2802-7.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2020.

GUEVARA, B.; COGDILL, A. G. *Helicobacter pylori*: A review of current diagnostic and management strategies. **Digestive Diseases and Sciences**, New York, 1 Mar. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06193-7>. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10620-020-06193-7.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2020.

GUNDARAPU, V.; MANNA, P. K.; SHARMA, S. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus and cyclosporine, phenytoin and valproic acid. **International Research Journal of Pharmacy**, [s. l.], v. 3, n. 9, p. 180-184, 2012. Disponível em: https://irjponline.com/admin/php/uploads/1376_pdf.pdf. Acesso em: 23 Maio 2020.

GUPTA, A.; ADAMIAK, A.; CHOW, M. Tacrolimus: a review of its use for the management of dermatoses. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**: JEADV, Oxford, v. 16, n. 2, p. 100-114, Mar. 2002. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1468-3083.2002.00380.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1468-3083.2002.00380.x>. Acesso em: 1 jun. 2020.

HAJREZAIE, M. *et al.* Biochanin A gastroprotective effects in ethanol-induced gastric mucosal ulceration in rats. **PloS One**, San Francisco, v. 10, n. 3, p. 1-13, 26 Mar. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121529>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0121529&type=printable>. Acesso em: 1 jun. 2020.

HALLIWELL, B. Free radicals and antioxidants – quo vadis? **Trends in Pharmacological Sciences**, Barking, v. 32, n. 3, p. 125-130, 1 Mar. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2010.12.002>. Disponível em: [https://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/fulltext/S0165-6147\(10\)00214-2?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0165614710002142%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/fulltext/S0165-6147(10)00214-2?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0165614710002142%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: 1 jun. 2020.

HALTER, F. Cyclooxygenase 2---implications on maintenance of gastric mucosal integrity and ulcer healing: controversial issues and perspectives. **Gut**, London, v. 49, n. 3, p. 443-453, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.49.3.443>. Disponível em: <https://gut.bmj.com/content/gutjnl/49/3/443.full.pdf>. Acesso em: 5 jun. 2020.

HAN, N. *et al.* Prediction of the tacrolimus population pharmacokinetic parameters according to CYP3A5 genotype and clinical factors using NONMEM in adult kidney transplant recipients. **European Journal of Clinical Pharmacology**, Berlin, v. 69, n. 1, p. 53-63, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1296-4>. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00228-012-1296-4.pdf>. Acesso em: 9 jun. 2020.

HANSEN, K. E. *et al.* Do proton pump inhibitors decrease calcium absorption? **Journal of Bone and Mineral Research**, [s. l.], v. 25, n. 12, p. 2786-2795, Dec. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbmr.166>. Disponível em: <https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jbmr.166>. Acesso em: 1 jun. 2020.

HASEGAWA, T. *et al.* Oral administration of tacrolimus in the presence of jejunostomy after liver transplantation. **Pediatric Transplantation**, Copenhagen, v. 5, n. 3, p. 204-209, June 2001. DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1399-3046.2001.00056.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1034/j.1399-3046.2001.00056.x>. Acesso em: 1 jun. 2020.

HASHIDA, T. Pharmacokinetic and prognostic significance of intestinal MDR1 expression in recipients of living-donor liver transplantation. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, [s. l.], v. 69, n. 5, p. 308-316, May 2001. DOI: <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.115142>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11371998/>. Acesso em: 1 jun. 2020.

HATAZAWA, R. *et al.* Prostaglandin E2 stimulates VEGF expression in primary rat gastric fibroblasts through EP4 receptors. **Inflammopharmacology**, Basel, v. 15, n. 5, p. 214-217, Oct. 2007. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10787-007-1595-z>. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10787-007-1595-z.pdf>. Acesso em: 9 jun. 2020.

HAWKEY, C. J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 119, n. 2, p. 521-535, Aug. 2000. DOI: <https://doi.org/10.1053/gast.2000.9561>. Disponível em: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(00\)88823-X/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(00)88823-X/fulltext). Acesso em: 1 jun. 2020.

HAYDEN, L. J.; THOMAS, G.; WEST, G. B. Inhibitors of gastric lesions in the rat. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, [s. l.], v. 30, n. 1, p. 244-246, Sept. 1978. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1978.tb13214.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.2042-7158.1978.tb13214.x>. Acesso em: 1 jun. 2020.

HEBERT, M. Contributions of hepatic and intestinal metabolism and P-glycoprotein to cyclosporine and tacrolimus oral drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, Amsterdam, v. 27, n. 2–3, p. 201-214, Sept. 1997. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(97\)00043-4](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(97)00043-4). Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169409X97000434?via%3Dihub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

HERSZÉNYI, L. *et al.* A fekélybetegség és a stressz. **Orvosi Hetilap**, Budapest, v. 156, n. 35, p. 1426-1429, 1 Aug. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1556/650.2015.30249>. Disponível em: <https://akjournals.com/view/journals/650/156/35/article-p1426.xml>. Acesso em: 9 jun. 2020.

HÖCHERL, K. *et al.* Cyclosporine A suppresses cyclooxygenase-2 expression in the rat kidney. **Journal of American Society Nephrology**, [s. l.], v. 13, n. 10, 2427-2436, Oct. 2002. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000031702.86799.B9>. Disponível em: <https://jasn.asnjournals.org/content/13/10/2427>. Acesso em: 1 jun. 2020.

HOMMA, M. *et al.* Effects of lansoprazole and rabeprazole on tacrolimus blood concentration: case of a renal transplant recipient with CYP2C19 gene mutation: **Transplantation**, Hagerstown, v. 73, n. 2, p. 303-304, Jan. 2002. DOI: <https://doi.org/10.1097/00007890-200201270-00028>. Disponível em: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2002/01270/EFFECTS_OF_LANSOPRAZOLE_AND_RABEPRAZOLE_ON.28.aspx. Acesso em: 1 jun. 2020.

HOSOHATA, K. *et al.* Interaction between tacrolimus and lansoprazole, but not rabeprazole in living-donor liver transplant patients with defects of CYP2C19 and CYP3A5. **Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, London, v. 23, n. 2, p. 134-138, 2008. DOI: <https://doi.org/10.2133/dmpk.23.134>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1347436715301701?via%3Dihub>. Acesso em: 5 jun. 2020.

HOSOHATA, K. *et al.* Impact of intestinal CYP2C19 genotypes on the interaction between tacrolimus and omeprazole, but not lansoprazole, in adult living-donor liver transplant patients. **Drug Metabolism and Disposition**, [s. l.], v. 37, n. 4, p. 821-826, Apr. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1124/dmd.108.025833>. Disponível em: <http://dmd.aspetjournals.org/content/37/4/821>. Acesso em: 1 jun. 2020.

HU, R. *et al.* CYP3A5*3 and ABCB1 61A>G significantly influence dose-adjusted trough blood tacrolimus concentrations in the first three months post-kidney transplantation. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, Oxford, v. 123, n. 3, p. 320-326, Mar. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcpt.13016>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bcpt.13016>. Acesso em: 1 jun. 2020.

HU, Y. *et al.* FK506 suppresses hypoxia-induced inflammation and protects tight junction function via the CaN-NFATc1 signaling pathway in retinal microvascular epithelial cells. **Molecular Medicine Reports**, Athens, v. 16, n. 5, p. 6974-6980, Oct. 2017. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7475>. Disponível em: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2017.7475/download>. Acesso em: 1 jun. 2020.

HUDSON, N. *et al.* Enhanced gastric mucosal leukotriene B4 synthesis in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Gut**, London, v. 34, n. 6, p. 742-747, 1993. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.34.6.742>. Disponível em: <https://gut.bmj.com/content/gutjnl/34/6/742.full.pdf>. Acesso em: 9 jun. 2020.

HUTCHINSON, C. *et al.* Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. **Gut**, London, v. 56, n. 9, p. 1291-1295, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.2006.108613>. Disponível em: <https://gut.bmj.com/content/gutjnl/56/9/1291.full.pdf>. Acesso em: 9 jun. 2020.

ISHIZAKI, T.; HORAI, Y. Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors: emphasis on rabeprazole. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 13, p. 27-36, 1999. Supplement 3. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1999.00022.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1046/j.1365-2036.1999.00022.x>. Acesso em: 9 jun. 2020.

ITOH, S. *et al.* Inhibition of CN (protein phosphatase-2B) suppresses Ca_2^+ -mediated acid secretion in rats. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 16, n. 2, p. 20-28, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.16.s2.7.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1046/j.1365-2036.16.s2.7.x>. Acesso em: 9 jun. 2020.

ITOH, S.; NAVIA, M. A. Structure comparison of native and mutant human recombinant FKBP12 complexes with the immunosuppressant drug FK506 (tacrolimus). **Protein Science**, [s. l.], v. 4, n. 11, p. 2261-2268, 1995. DOI: <https://doi.org/10.1002/pro.5560041103>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/pro.5560041103>. Acesso em: 9 jun. 2020.

JAIN, K. S. *et al.* Recent advances in proton pump inhibitors and management of acid-peptic disorders. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Oxford, v. 15, n. 3, p. 1181-1205, Feb. 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.07.068>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968089606006237?via%3Dihub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

JONES, D. B. *et al.* Acid suppression in duodenal ulcer: a meta-analysis to define optimal dosing with antisecretory drugs. **Gut**, London, v. 28, n. 9, p. 1120-1127, 1987. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.28.9.1120>. Disponível em: <https://gut.bmj.com/content/gutjnl/28/9/1120.full.pdf>. Acesso em: 9 jun. 2020.

JUN, K. R. *et al.* Tacrolimus concentrations in relation to CYP3A and ABCB1 polymorphisms among solid organ transplant recipients in Korea. **Transplantation**, Hagerstown, v. 87, n. 8, p. 1225-1231, Apr. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31819f117e>. Disponível em: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2009/04270/Tacrolimus_Concentrations_in_Relation_to_CYP3A_and.19.aspx. Acesso em: 1 jun. 2020.

JUNG, H. J. *et al.* Improved oral absorption of tacrolimus by a solid dispersion with hypromellose and sodium lauryl sulfate. **International Journal of Biological Macromolecules**, Amsterdam, v. 83, p. 282-287, Feb. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.11.063>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813015301616?via%3Dihub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

JUNG, H.-Y. *et al.* Comparison of transplant outcomes for low-level and standard-level tacrolimus at different time points after kidney transplantation. **Journal of Korean Medical Science**, Seoul, v. 34, n. 12, Apr. 2019. DOI: <https://doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e103>. Disponível em:

<https://jkms.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2019.34.e103>. Acesso em: 1 jun. 2020.

KAGAYAMA, A. *et al.* Oral absorption of FK506 in rats. **Pharmaceutical Research**, New York, v. 10, p. 1446-1450, Oct. 1993. DOI:

<https://doi.org/10.1023/A:1018967107612>. Disponível em:

<https://link.springer.com/article/10.1023%2FA%3A1018967107612>. Acesso em: 9 jun. 2020.

KAINZ, A. *et al.* Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus. **Transplantation**, Hagerstown, v. 70, n. 12, p. 1718-1721, 27 Dec. 2000. DOI: <https://doi.org/10.1097/00007890-200012270-00010>. Disponível em:

https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2000/12270/REVIEW_OF_THE_COURSE_AND_OUTCOME_OF_100.10.aspx. Acesso em: 1 jun. 2020.

KANG, J. M. *et al.* Risk factors for peptic ulcer bleeding in terms of helicobacter pylori, NSAIDs, and antiplatelet agents. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, London, v. 46, p. 1295-301, May 2011. DOI:

<https://doi.org/10.3109/00365521.2011.605468>. Disponível em:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00365521.2011.605468>. Acesso em: 1 jun. 2020.

KANGWAN, N. *et al.* Rosmarinic acid enriched fraction from *Perilla frutescens* leaves strongly protects indomethacin-induced gastric ulcer in rats. **Biomed Research International**, New York, v. 2019, p. 1-14, 4 Mar. 2019. DOI:

<https://doi.org/10.1155/2019/9514703>. Disponível em:

<http://downloads.hindawi.com/journals/bmri/2019/9514703.pdf>. Acesso em: 9 jun. 2020.

KAPUR, N.; CHANG, A. B. Oral non-steroid anti-inflammatories for children and adults with bronchiectasis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], 17 Oct. 2007. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006427.pub2>. Disponível em:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006427.pub2/full>.

Acesso em: 9 jun. 2020.

KATSAKIORI *et al.* Investigation of clinical interaction between omeprazole and tacrolimus in CYP3A5 non-expressors, renal transplant recipients. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, Albany, v. 2010, p. 265, 4 June 2010. DOI:

<https://doi.org/10.2147/TCRM.S11501>. Disponível em:

<https://www.dovepress.com/investigation-of-clinical-interaction-between-omeprazole-and-tacrolimu-peer-reviewed-article-TCRM>. Acesso em: 5 jun. 2020.

KATZ, P. O.; FRISSORA, C. The pharmacology and clinical relevance of proton pump inhibitors. **Current Gastroenterology Reports**, Philadelphia, v. 4, p. 459-462, Nov. 2002. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11894-002-0021-3>. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11894-002-0021-3.pdf>. Acesso em: 9 jun. 2020.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Basic & clinical pharmacology**. New York: McGraw-Hil, 2001.

KAWANO, S.; TSUJI, S. Role of mucosal blood flow: a conceptional review in gastric mucosal injury and protection. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, Melbourne, v. 15, p. 1-6, Mar. 2000. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2000.02142.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1440-1746.2000.02142.x>. Acesso em: 1 jun. 2020.

KENNEDY, C.; BREWER, L.; WILLIAMS, D. Drug interactions. **Medicine**, Hagerstown, v. 44, n. 7, p. 422-426, July 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2016.04.015>. Disponível em: [https://www.medicinejournal.co.uk/article/S1357-3039\(16\)30055-X/fulltext](https://www.medicinejournal.co.uk/article/S1357-3039(16)30055-X/fulltext). Acesso em: 1 jun. 2020.

KIM, Y. *et al.* Anti-inflammatory effect of Sasim extracts in PHA-stimulated THP-1 and peripheral blood mononuclear cells from cerebral infarction patients. **Journal of Ethnopharmacology**, Limerick, v. 112, n. 1, p. 32-39, May 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.01.029>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874107000608?via%3DiHub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

KIM, Y. S. *et al.* Novel single nucleotide polymorphism of the *VEGF* gene as a risk predictor for gastroduodenal ulcers. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, Melbourne, v. 23, p. S131-S139, Dec. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05404.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1440-1746.2008.05404.x>. Acesso em: 1 jun. 2020.

KITAHARA, K.; KAWAI, S. Cyclosporine and tacrolimus for the treatment of rheumatoid arthritis. **Current Opinion in Rheumatology**, Philadelphia, v. 19, n. 3, p. 238-245, May 2007. DOI: <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e328099af80>. Disponível em: https://journals.lww.com/co-rheumatology/Abstract/2007/05000/Cyclosporine_and_tacrolimus_for_the_treatment_of.3.aspx. Acesso em: 1 jun. 2020.

KITAHORA, T.; GUTH, P. H. Effect of aspirin plus hydrochloric acid on the gastric mucosal microcirculation. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 93, n. 4, p. 810-817, 1987. DOI: [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(87\)90444-6](https://doi.org/10.1016/0016-5085(87)90444-6). Disponível em: [https://www.gastrojournal.org/article/0016-5085\(87\)90444-6/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/0016-5085(87)90444-6/pdf). Acesso em: 5 jun. 2020.

KLOK, R. M. *et al.* Meta-analysis: comparing the efficacy of proton pump inhibitors in short-term use. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, Oxford, v. 17, n. 10, p. 1237-1245, May 2003. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01562.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2036.2003.01562.x>. Acesso em: 1 jun. 2020.

KLOTZ, U.; SCHWAB, M.; TREIBER, G. CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors: CYP2C19 and proton pump inhibitors. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, Oxford, v. 95, n. 1, p. 2-8, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.2004.pto950102.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1600-0773.2004.pto950102.x>. Acesso em: 4 jun. 2020.

KNOLL, G. A.; BELL, R. C. Tacrolimus versus cyclosporin for immunosuppression in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials. **BMJ**, London, v. 318, n. 7191, p. 1104-1107, Apr. 1999. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7191.1104>. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/bmj/318/7191/1104.full.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2020.

KONTUREK, P. C. *et al.* Dynamic physiological and molecular changes in gastric ulcer healing achieved by melatonin and its precursor L-tryptophan in rats. **Journal of Pineal Research**, New York, v. 45, n. 2, p. 180-190, Sept. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2008.00574.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-079X.2008.00574.x>. Acesso em: 1 jun. 2020.

KONTUREK, P. C.; KONTUREK, S. J.; OCHMAŃSKI, W. Neuroendocrinology of gastric H⁺ and duodenal HCO₃⁻ secretion: the role of brain-gut axis. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 499, n. 1-2, p. 15-27, Sept. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.06.060>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014299904007010?via%3Diuhub>. Acesso em: 4 jun. 2020.

KONTUREK, S. J. Gastric cytoprotection. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, London, v. 20, n. 5, p. 543-553, 1985. DOI: <https://doi.org/10.3109/00365528509089694>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00365528509089694>. Acesso em: 4 jun. 2020.

KONTUREK, S. J.; KONTUREK, P. C.; BRZOZOWSKI, T. Prostaglandins and ulcer healing. **Journal of Physiology and Pharmacology**: an official journal of the Polish Physiological Society, Krakow, v. 56, p. 5-31, Sept. 2005. Suppl 5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16247187/>. Acesso em: 23 Maio 2020.

KROMER, W. Similarities and differences in the properties of substituted benzimidazoles: a comparison between pantoprazole and related compounds. **Digestion**, Basel, v. 56, n. 6, p. 443-454, 1995. DOI: <https://doi.org/10.1159/000201275>. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Abstract/201275>. Acesso em: 9 jun. 2020.

KUBECOVA, M. *et al.* Cimetidine: an anticancer drug? **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 42, n. 5, p. 439-444, 18 Apr. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2011.02.004>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928098711000376?via%3DiHub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

KUMAR, R. *et al.* Pharmacokinetics of omeprazole in patients with liver cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction. **Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology**, New York, v. 25, n. 8, p. 625, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1358/mf.2003.25.8.778083>. Disponível em: https://journals.prous.com/journals/servlet/xmlxsl/pk_journals.xml_summary_pr?p_JournalId=6&p_RefId=778083&p_IsPs=N. Acesso em: 4 jun. 2020.

LABENZ, J. *et al.* Efficacy of primed infusions with high dose ranitidine and omeprazole to maintain high intragastric pH in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective randomised controlled study. **Gut**, London, v. 40, n. 1, p. 36-41, 1997. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.40.1.36>. Disponível em: <https://gut.bmj.com/content/gutjnl/40/1/36.full.pdf>. Acesso em: 9 jun. 2020.

LACY, C. F. *et al.* **Drug information handbook**. 20. ed. Hudson: Lexi-Comp, 2011.

LAINE, L.; TAKEUCHI, K.; TARNAWSKI, A. Gastric Mucosal Defense and Cytoprotection: Bench to Bedside. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 135, n. 1, p. 41-60, July 2008. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.05.030>. Disponível em: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(08\)00794-4/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(08)00794-4/pdf). Acesso em: 1 jun. 2020.

LAMPEN, A. *et al.* Metabolism of the macrolide immunosuppressant, tacrolimus, by the pig gut mucosa in the Ussing chamber. **British Journal of Pharmacology**, London, v. 117, n. 8, p. 1730-1734, Apr. 1996. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1996.tb15346.x>. Disponível em: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1476-5381.1996.tb15346.x>. Acesso em: 9 jun. 2020.

LAU, J. Y. W. *et al.* Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 343, n. 5, p. 310-316, 3 Aug. 2000. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM200008033430501>. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM200008033430501?casa_token=C_3SV2T9TMsAAAAA:WoKOF6SgfsXpc6YfwQBfnGY-9ecpNENNEm9nEPBIArOZrvLGg3PBzTSGTAXpSoGpt1Rlz1E833pRmaW. Acesso em: 9 jun. 2020.

LAWRENCE, T.; WILLOUGHBY, D. A.; GILROY, D. W. Anti-inflammatory lipid mediators and insights into the resolution of inflammation. **Nature Reviews Immunology**, London, v. 2, n. 10, p. 787-795, Oct. 2002. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri915>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nri915.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2020.

LEE, J. R. *et al.* Gut microbiota and tacrolimus dosing in kidney transplantation. **PLOS ONE**, San Francisco, v. 10, n. 3, p. 1-17, 27 Mar. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122399>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0122399&type=printable>. Acesso em: 1 jun. 2020.

LEONG, R. W. Differences in peptic ulcer between the east and the west. **Gastroenterology Clinics of North America**, Philadelphia, v. 38, n. 2, p. 363-379, June 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2009.03.010>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889855309000375?via%3Dihub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

LI, W. *et al.* Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, Albany, n. 9, p. 259-271, 27 May. 2013. DOI: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S43151>. Disponível em: <https://www.dovepress.com/pharmacokinetic-drug-interaction-profile-of-omeprazole-with-adverse-co-peer-reviewed-article-TCRM>. Acesso em: 9 jun. 2020.

LIU, G. *et al.* FK506 attenuates the inflammation in rat spinal cord injury by inhibiting the activation of NF- κ B in microglia cells. **Cellular and Molecular Neurobiology**, [s. l.], v. 37, n. 5, p. 843-855, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10571-016-0422-8>. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10571-016-0422-8.pdf>. Acesso em: 9 jun. 2020.

LODATO, F. *et al.* Adverse effects of proton pump inhibitors. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, Amsterdam, v. 24, n. 2, p. 193-201, Apr. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2009.11.004>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521691809001577?via%3Dihub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

LOGAN, A. J. *et al.* Upper gastrointestinal complications after renal transplantation: a 3-yr sequential study. **Clinical Transplantation**, Copenhagen, v. 16, n. 3, p. 163-167, May 2002. DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1399-0012.2002.01012.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1034/j.1399-0012.2002.01012.x>. Acesso em: 1 jun. 2020.

LOO, T. W.; BARTLETT, M. C.; CLARKE, D. M. The drug-binding pocket of the human multidrug resistance p-glycoprotein is accessible to the aqueous medium[†]. **Biochemistry**, Washington, v. 43, n. 38, p. 12081-12089, Aug. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1021/bi049045t>. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/bi049045t>. Acesso em: 1 jun. 2020.

LUCETTI, L.T. *et al.* Nitric oxide and hydrogen sulfide interact when modulating gastric physiological functions in rodents. **Digestive Disease and Sciences**, [s. l.], v. 62, n. 1, p. 93-104, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4377-x>. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10620-016-4377-x.pdf>. Acesso em: 4 jun. 2020.

LUIZ-FERREIRA, A. *et al.* Indigofera suffruticosa Mill as new source of healing agent: Involvement of prostaglandin and mucus and heat shock proteins. **Journal of Ethnopharmacology**, Limerick, v. 137, n. 1, p. 192-198, Sept. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.05.006>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874111003291?via%3Dihub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

LUIZ-FERREIRA, A. *et al.* Healing, antioxidant and cytoprotective properties of *Indigofera truxillensis* in different models of gastric ulcer in rats. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 13, n. 11, p. 14973-14991, 15 Nov. 2012. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms131114973>. Disponível em:

<https://www.mdpi.com/1422-0067/13/11/14973/pdf>. Acesso em: 5 jun. 2020.

LUTZ, J. D.; ISOHERRANEN, N. Prediction of relative in vivo metabolite exposure from in vitro data using two model drugs: dextromethorphan and omeprazole. **Drug Metabolism and Disposition**, [s. l.], v. 40, n. 1, p. 159-168, Jan. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1124/dmd.111.042200>. Disponível em:

<http://dmd.aspetjournals.org/content/dmd/40/1/159.full-text.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2020.

MADANICK, R. D. Proton pump inhibitor side effects and drug interactions: Much ado about nothing? **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, Cleveland, v. 78, n. 1, p. 39-49, Jan. 2011. DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.77a.10087>. Disponível em:

<https://www.ccjm.org/content/78/1/39>. Acesso em: 1 jun. 2020.

MADSEN, M. J. *et al.* The pharmacogenetics of tacrolimus in corticosteroid-sparse pediatric and adult kidney transplant recipients. **Drugs in R&D**, Auckland, v. 17, n. 2, p. 279-286, Feb. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40268-017-0177-9>. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s40268-017-0177-9.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2020.

MAGIEROWSKI M. *et al.* Cross-talk between hydrogen sulfide and carbon monoxide in the mechanism of experimental gastric ulcers healing, regulation of gastric blood flow and accompanying inflammation. **Biochemical Pharmacology**, Oxford, v. 149, p. 131-142, Mar. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.11.020>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006295217307013?via%3Dihub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

MAGUIRE, M.; FRANZ, T.; HAINS, D. S. A clinically significant interaction between tacrolimus and multiple proton pump inhibitors in a kidney transplant recipient: Shared metabolism of PPIs and tacrolimus. **Pediatric Transplantation**, Copenhagen, v. 16, n. 6, p. E217-E220, Sept. 2012. DOI:

<https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2011.01559.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1399-3046.2011.01559.x>. Acesso em: 1 jun. 2020.

MARQUES, S. B. *et al.* High prevalence of duodenal ulcer in a tertiary care hospital in the city of São Paulo, SP, Brazil. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 48, n. 3, p. 171-174, July/Sept. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-28032011000300003>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032011000300003&lng=en&tlng=en. Acesso em: 4 jun. 2020.

MARTÍN EZQUERRA, G. *et al.* Topical tacrolimus for the treatment of psoriasis on the face, genitalia, intertriginous areas and corporal plaques. **Journal of drugs in dermatology**: JDD, New York, v. 5, n. 4, p. 334-336, Apr. 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16673800/>. Acesso em: 24 maio 2020.

MASUDA, S.; INUI, K. An up-date review on individualized dosage adjustment of calcineurin inhibitors in organ transplant patients. **Pharmacology & Therapeutics**, Oxford, v. 112, n. 1, p. 184-198, Oct. 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2006.04.006>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163725806000611?via%3Diuhub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

MATOK, I. *et al.* The safety of fetal exposure to proton-pump inhibitors during pregnancy. **Digestive Diseases and Sciences**, New York, v. 57, n. 3, p. 699–705, Mar. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1940-3>. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10620-011-1940-3.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2020.

MATSUDA, H. *et al.* Interactions of FK506 (tacrolimus) with clinically important drugs. **Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology**, Westbury, v. 91, n. 1, p. 57-64, 1996. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8824931/>. Acesso em: 24 maio 2020.

MCCORMACK, P. L.; KEATING, G. M. Tacrolimus: in heart transplant recipients. **Drugs**, Auckland, v. 66, n. 17, p. 2269-2279, 2006. DOI: <https://doi.org/10.2165/00003495-200666170-00010>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165%2F00003495-200666170-00010>. Acesso em: 9 jun. 2020.

MCTAVISH, D.; BUCKLEY, M. M.-T.; HEEL, R. C. Omeprazole: an updated review of its pharmacology and therapeutic use in acid-related disorders. **Drugs**, Auckland, v. 42, n. 1, p. 138-170, 1991. DOI: <https://doi.org/10.2165/00003495-199142010-00008>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165%2F00003495-199142010-00008>. Acesso em: 4 jun. 2020.

MERTZ-NIELSEN, A. *et al.* Omeprazole promotes proximal duodenal mucosal bicarbonate secretion in humans. **Gut**, London, v. 38, n. 1, p. 6-10, 1 Jan. 1996. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.38.1.6>. Disponível em: <https://gut.bmj.com/content/gutjnl/38/1/6.full.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2020.

MILANI, S.; CALABRÒ, A. Role of growth factors and their receptors in gastric ulcer healing: growth factors and ulcer healing. **Microscopy Research and Technique**, New York, v. 53, n. 5, p. 360-371, 1 June 2001. DOI:

<https://doi.org/10.1002/jemt.1104>. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jemt.1104>. Acesso em: 1 jun. 2020.

MINER, P. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. **The American Journal of Gastroenterology**, Philadelphia, v. 98, n. 12, p. 2616-2620, Dec. 2003. DOI:

<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.08783.x>. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14687806/>. Acesso em: 4 jun. 2020.

MOLLER, H.; NISSEN, A.; MOSBECH, J. Use of cimetidine and other peptic ulcer drugs in Denmark 1977-1990 with analysis of the risk of gastric cancer among cimetidine users. **Gut**, London, v. 33, n. 9, p. 1166-1169, 1992. DOI:

<https://doi.org/10.1136/gut.33.9.1166>. Disponível em:

<https://gut.bmj.com/content/gutjnl/33/9/1166.full.pdf>. Acesso em: 9 jun. 2020.

MOREAU, C. *et al.* Interaction between tacrolimus and omeprazole in a pediatric liver transplant recipient: **Transplantation**, Hagerstown, v. 81, n. 3, p. 487-488, Feb. 2006. DOI:

<https://doi.org/10.1097/01.tp.0000194861.59543.b9>. Disponível em:

https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2006/02150/Interaction_between_Tacrolimus_and_Omeprazole_in_a.32.aspx. Acesso em: 1 jun. 2020.

MORIMOTO, Y. *et al.* Effects of the new anti-ulcer agent KB-5492 on experimental gastric mucosal lesions and gastric mucosal defensive factors, as compared to those of teprenone and cimetidine. **Japanese Journal of Pharmacology**, Kyoto, v. 57, n. 4, p. 495-505, 1991. DOI:

<https://doi.org/10.1254/jip.57.495>. Disponível em:

https://www.jstage.jst.go.jp/article/jphs1951/57/4/57_4_495/pdf/-char/en. Acesso em: 5 jun. 2020.

MOSSNER, J.; CACA, K. Developments in the inhibition of gastric acid secretion.

European Journal of Clinical Investigation, Oxford, v. 35, n. 8, p. 469-475, Aug. 2005. DOI:

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2005.01543.x>. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2362.2005.01543.x>. Acesso em: 1 jun. 2020.

MOULY, S.; PAINE, M. F. P-glycoprotein increases from proximal to distal regions of human small intestine. **Pharmaceutical Research**, New York, v. 20, n. 10, p. 1595-1599, Oct. 2003. DOI:

<https://doi.org/10.1023/A:1026183200740>. Disponível em:

<https://link.springer.com/content/pdf/10.1023/A:1026183200740.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2020.

MULLIN, J. M. *et al.* Esomeprazole induces upper gastrointestinal tract transmucosal permeability increase. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, Oxford, v. 28, n. 11-12, p. 1317-1325, Dec. 2008. DOI:

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03824.x>. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2036.2008.03824.x>. Acesso em: 1 jun. 2020.

MULLIN, J. M. *et al.* Proton pump inhibitors: actions and reactions. **Drug Discovery Today**, Oxford, v. 14, n. 13-14, p. 647-660, July 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2009.03.014>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644609001159?via%3Dihub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

NAITO, Y.; YOSHIKAWA, T. Molecular and cellular mechanisms involved in *Helicobacter pylori*-induced inflammation and oxidative stress. **Free Radical Biology & Medicine**, Tarrytown, v. 33, n. 3, p. 323-336, Aug. 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(02\)00868-7](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(02)00868-7). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0891584902008687?via%3Dihub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

NAJAFIMEHR, H. *et al.* Influence of working in auto factory on gastroesophageal reflux disease. **Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench**, Tehran, v. 11, p. S1-S7, 2018. Suppl 1. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6347988/>. Acesso em: 24 maio 2020.

NAKAGAWA, H. Comparison of the efficacy and safety of 0.1% tacrolimus ointment with topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis: review of randomised, double-blind clinical studies conducted in Japan. **Clinical Drug Investigation**, Auckland, v. 26, n. 5, p. 235-246, 2006. DOI: <https://doi.org/10.2165/00044011-200626050-00001>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165%2F00044011-200626050-00001>. Acesso em: 9 jun. 2020.

NAKAMURA, T. *et al.* Effect of omeprazole on changes in gastric and upper small intestine pH levels in patients with chronic pancreatitis. **Clinical Therapeutics**, Belle Mead, v. 17, n. 3, p. 448-459, 1 May 1995. DOI: [https://doi.org/10.1016/0149-2918\(95\)80110-3](https://doi.org/10.1016/0149-2918(95)80110-3). Disponível em: [https://www.clinicaltherapeutics.com/article/0149-2918\(95\)80110-3/pdf](https://www.clinicaltherapeutics.com/article/0149-2918(95)80110-3/pdf). Acesso em: 5 jun. 2020.

NAPOLITANO, L. Refractory peptic ulcer disease. **Gastroenterology Clinics of North America**, Philadelphia, v. 38, n. 2, p. 267-288, June 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2009.03.011>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889855309000387?via%3Dihub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

NATHAN, C. Points of control in inflammation. **Nature**, Basingstoke, v. 420, n. 6917, p. 846-852, Dec. 2002. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature01320>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature01320.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2020.

NG, S. C.; CHAN, F. K. NSAID-induced gastrointestinal and cardiovascular injury: **Current Opinion in Gastroenterology**, Philadelphia, v. 26, n. 6, p. 611-617, Nov. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e32833e91eb>. Disponível em: https://journals.lww.com/co-gastroenterology/Fulltext/2010/11000/NSAID_induced_gastrointestinal_and_cardiovascular.13.aspx. Acesso em: 4 jun. 2020.

NIIOKA, T. *et al.* Pharmaceutical and genetic determinants for interindividual differences of tacrolimus bioavailability in renal transplant recipients. **European Journal of Clinical Pharmacology**, Berlin, v. 69, n. 9, p. 1659-1665, 4 Jun. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-013-1514-8>. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00228-013-1514-8.pdf>. Acesso em: 9 jun. 2020.

ODASHIMA, M. *et al.* Effects of cyclosporin a on water-immersion stress-induced gastric lesion and gastric secretion in rats. **Journal of Gastroenterology**, Tokyo, v. 35, n. 5, p. 369-371, May 2000. DOI: <https://doi.org/10.1007/s005350050362>. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s005350050362.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2020.

OELLERICH, M. *et al.* Therapeutic drug monitoring of cyclosporine and tacrolimus. **Clinical Biochemistry**, Tarrytown, v. 31, n. 5, p. 309-316, July 1998. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0009-9120\(98\)00049-6](https://doi.org/10.1016/S0009-9120(98)00049-6). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009912098000496?via%3Dihub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

OIRY, C. *et al.* L-365,260 inhibits *in vitro* acid secretion by interacting with a PKA pathway. **British Journal of Pharmacology**, London, v. 127, n. 1, p. 259–267, May 1999. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0702505>. Disponível em: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1038/sj.bjp.0702505>. Acesso em: 1 jun. 2020.

OKABE, S.; AMAGASE, K. An overview of acetic acid ulcer models: the history and state of the art of peptic ulcer research. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, Tokyo, v. 28, n. 8, p. 1321–1341, Aug. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1248/bpb.28.1321>. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/28/8/28_8_1321/pdf-char/en. Acesso em: 4 jun. 2020.

O'SHEA, J. J.; MURRAY, P. J. Cytokine signaling modules in inflammatory responses. **Immunity**, Cambridge, v. 28, n. 4, p. 477-487, 11 Apr. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2008.03.002>. Disponível em: [https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(08\)00117-9?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761308001179%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(08)00117-9?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761308001179%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: 4 jun. 2020.

OTANI, K. *et al.* Microbiota plays a key role in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage. **Digestion**, Basel, v. 95, n. 1, p. 22-28, 5 Jan. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1159/000452356>. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Pdf/452356>. Acesso em: 1 jun. 2020.

PAIMELA, H.; GODDARD, P. J.; SILEN, W. Present views on restitution of gastrointestinal epithelium. **Digestive Diseases and Sciences**, New York, v. 40, n. 11, p. 2495-2496, Nov. 1995. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02063263>. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/BF02063263.pdf>. Acesso em: 4 jun. 2020.

PAINE, M. F. *et al.* Characterization of interintestinal and intrainestinal variations in human CYP3A-dependent metabolism. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, [s. l.], v. 283, p. 11, Dec. 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9400033/>. Acesso em: 24 maio 2020.

PAPINI-BERTO, S. J.; BURINI, R. C. Causes of malnutrition in post-gastrectomy patient. **Arquivos De Gastroenterologia**, São Paulo, v. 38, n. 4, p. 272–275, Oct./Dec. 2001. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-28032001000400011>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032001000400011&lng=pt&tlng=pt. Acesso em: 1 jun. 2020.

PASCUAL, J. *et al.* Interaction between omeprazole and tacrolimus in renal allograft recipients: a clinical-analytical study. **Transplantation Proceedings**, New York, v. 37, n. 9, p. 3752–3753, Nov. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.09.126>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041134505010778?via%3Dihub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

PATEL, P. *et al.* Formulation strategies for drug delivery of tacrolimus: an overview. **International Journal of Pharmaceutical Investigation**, Mumbai, v. 2, n. 4, p. 169–175, Oct. 2012. DOI: <https://doi.org/10.4103/2230-973X.106981>. Disponível em: <http://www.jpionline.org/index.php/ijpi/article/view/293/295>. Acesso em: 1 jun. 2020.

PEARCE, E.; DAVID, A.; GOLDSTEIN, A. Identification of the Human P450 Enzymes Involved in Lansoprazole Metabolism. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, [s. l.], v. 277, p. 12, May 1996. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8627562/>. Acesso em: 24 maio 2020.

PEDERSEN, P. V.; MILLER, R. Pharmacokinetics and Bioavailability of Cimetidine in Humans. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, New York, v. 69, n. 4, p. 394–398, 1 Apr. 1980. DOI: <https://doi.org/10.1002/jps.2600690408>. Disponível em: [https://jpharmsci.org/article/S0022-3549\(15\)43152-1/pdf](https://jpharmsci.org/article/S0022-3549(15)43152-1/pdf). Acesso em: 1 jun. 2020.

PEIFFER, S. *et al.* Risk factors of perioperative mortality from complicated peptic ulcer disease in Africa: systematic review and meta-analysis. **BMJ Open Gastroenterology**, London, v. 7, n. 1, p. 1–12, 17 Feb. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2019-000350>. Disponível em: <https://bmjopengastro.bmj.com/content/bmjgast/7/1/e000350.full.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2020.

PELOSO, L. *et al.* The serum concentration of tacrolimus after ingesting omeprazole: a pilot study. **Transplantation**, Hagerstown, v. 98, n. 6, p. e63–e64, Sept. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000351>. Disponível em: <https://insights.ovid.com/article/00007890-201409270-00021>. Acesso em: 4 jun. 2020.

PEREIRA, R.; SANTOS MEDEIROS, Y.; FRÖDE, T. S. Antiinflammatory effects of Tacrolimus in a mouse model of pleurisy. **Transplant Immunology**, Amsterdam, v. 16, n. 2, p. 105-111, Aug. 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trim.2006.04.001>.

Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0966327406000694?via%3Dihub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

PERRY, M. A. *et al.* Role of oxygen radicals in ischemia-induced lesions in the cat stomach. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 90, n. 2, p. 362-367, 1986. DOI:

[https://doi.org/10.1016/0016-5085\(86\)90933-9](https://doi.org/10.1016/0016-5085(86)90933-9). Disponível em:

[https://www.gastrojournal.org/article/0016-5085\(86\)90933-9/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/0016-5085(86)90933-9/pdf). Acesso em: 9 jun. 2020.

PESKAR, B. M. Role of cyclooxygenase isoforms in gastric mucosal defense and ulcer healing. **InflammoPharmacology**, Basel, v. 13, n. 1-3, p. 15-26, Aug. 2005.

DOI: <https://doi.org/10.1163/156856005774423809>. Disponível em:

<https://link.springer.com/content/pdf/10.1163/156856005774423809.pdf>. Acesso em: 5 jun. 2020.

PETERS, D. H. *et al.* Tacrolimus: a review of its pharmacology, and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation. **Drugs**, Auckland, v. 46, n. 4, p. 746–

794, 1993. DOI: <https://doi.org/10.2165/00003495-199346040-00009>. Disponível em:

<https://link.springer.com/content/pdf/10.2165/00003495-199346040-00009.pdf>.

Acesso em: 9 jun. 2020.

PIHAN, G.; REGILLO, C.; SZABO, S. Free radicals and lipid peroxidation in ethanol- or aspirin-induced gastric mucosal injury. **Digestive Diseases and Sciences**, New York, v. 32, n. 12, p. 1395-1401, Dec. 1987. DOI:

<https://doi.org/10.1007/BF01296666>. Disponível em:

<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/BF01296666.pdf>. Acesso em: 4 jun. 2020.

PIRSCH, J. *et al.* Coadministration of tacrolimus and mycophenolate mofetil in stable kidney transplant patients: pharmacokinetics and tolerability. **Journal of Clinical Pharmacology**, Oxford, v. 40, n. 5, p. 527-532, May 2000. DOI:

<https://doi.org/10.1177/00912700022009143>. Disponível em:

<https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1177/00912700022009143>. Acesso em: 1 jun. 2020.

POECKEL, D. *et al.* Carnosic acid and carnosol potently inhibit human 5-lipoxygenase and suppress pro-inflammatory responses of stimulated human polymorphonuclear leukocytes. **Biochemical Pharmacology**, Oxford, v. 76, n. 1, p. 91-97, July 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.04.013>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S000629520800292X?via%3Dihub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

POHLE, T.; DOMSCHKE, W. Gastric function measurements in drug development: Gastric function measurements in drug development. **British Journal of Clinical Pharmacology**, Oxford, v. 56, n. 2, p. 156–164, Aug. 2003. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2003.01935.x>. Disponível em: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1046/j.1365-2125.2003.01935.x>. Acesso em: 1 jun. 2020.

PREISSNER, S. *et al.* SuperCYP: a comprehensive database on Cytochrome P450 enzymes including a tool for analysis of CYP-drug interactions. **Nucleic Acids Research**, Oxford, v. 38, p. D237–D243, Jan. 2010. Suppl. 1. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkp970>. Disponível em: https://academic.oup.com/nar/article/38/suppl_1/D237/3112315. Acesso em: 4 jun. 2020.

QUAN, C.; TALLEY, N. J. Management of peptic ulcer disease not related to *Helicobacter pylori* or NSAIDs. **The American Journal of Gastroenterology**, Philadelphia, v. 97, n. 12, p. 2950–2961, Dec. 2002. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.07068.x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12492176/>. Acesso em: 1 jun. 2020.

QUERCIA, R. A. *et al.* Stability of omeprazole in an extemporaneously prepared oral liquid. **American Journal of Health-System Pharmacy**, [s. l.], v. 54, n. 16, p. 1833–1836, 15 Aug. 1997. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajhp/54.16.1833>. Disponível em: <https://academic.oup.com/ajhp/article-abstract/54/16/1833/5154780?redirectedFrom=fulltext>. Acesso em: 1 jun. 2020.

RAMAKRISHNAN, K.; SALINAS, R. C. Peptic ulcer disease. **American Family Physician**, Kansas City, v. 76, n. 7, p. 1005–1012, Oct. 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17956071/>. Acesso em: 24 maio 2020.

RENNBERG, L.; SIMONSSON, R.; HOFFMANN, K. J. Identification of two main urinary metabolites of [¹⁴C]omeprazole in humans. **Drug Metabolism and Disposition**: the biological fate of chemicals, Bethesda, v. 17, n. 1, p. 69–76, Jan./Feb. 1989. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2566473/>. Acesso em: 24 maio 2020.

RENDERS, L. *et al.* CYP3A5 genotype markedly influences the pharmacokinetics of tacrolimus and sirolimus in kidney transplant recipients. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, [s. l.], v. 81, n. 2, p. 228–234, Feb. 2007. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100039>. Disponível em: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1038/sj.clpt.6100039>. Acesso em: 1 jun. 2020.

REPETTO, M. G.; LLESUY, S. F. Antioxidant properties of natural compounds used in popular medicine for gastric ulcers. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 35, n. 5, p. 523-534, May 2002. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2002000500003>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2002000500003&lng=en&tlng=en. Acesso em: 1 jun. 2020.

RICHARDSON. **Tratado de medicina interna**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993.

RISAU, W. Mechanisms of angiogenesis. **Nature**, Basingstoke, v. 386, n. 6626, p. 671-674, Apr. 1997. DOI: <https://doi.org/10.1038/386671a0>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/386671a0.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2020.

ROBINSON, M.; HORN, J. Clinical Pharmacology of Proton Pump Inhibitors: What the Practising Physician Needs to Know. **Drugs**, Auckland, v. 63, n. 24, p. 2739-2754, 2003. DOI: <https://doi.org/10.2165/00003495-200363240-00004>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165%2F00003495-200363240-00004>. Acesso em: 1 jun. 2020.

ROEHRL, M. H. A. *et al.* Selective inhibition of calcineurin-NFAT signaling by blocking protein-protein interaction with small organic molecules. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 101, n. 20, p. 7554-7559, 18 May 2004. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0401835101>. Disponível em: <https://www.pnas.org/content/pnas/101/20/7554.full.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2020.

ROHSS, K.; HASSELGREN, H.; HEDENSTROM, H. Effect of Esomeprazole 40 mg vs Omeprazole 40 mg on 24-hour intragastric pH in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease. **Digestive Diseases and Sciences**, New York, v. 47, n. 5, p. 5, May 2002. DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1015009300955>. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1023/A:1015009300955.pdf>. Acesso em: 3 jun. 2020.

SACHS, G.; SHIN, J. M.; HOWDEN, C. W. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 23, p. 2-8, Jun. 2006. Suppl. 2. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02943.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2036.2006.02943.x>. Acesso em: 1 jun. 2020.

SAMPAIO, B. C. *et al.* Cimetidina. **Arquivos Médicos do ABC**, Santo André, v. 2, n. 1, p. 17-19, 1979. Disponível em: <file:///C:/Users/Leonardo/Downloads/577-Texto%20do%20artigo-1128-1-10-20140515.pdf>. Acesso em: 4 jun. 2020.

SAMS, R. A. *et al.* Pharmacokinetics of intravenous and intragastric cimetidine in horses I. Effects of intravenous cimetidine on pharmacokinetics of intravenous phenylbutazone. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 20, n. 5, p. 355-361, Oct. 1997. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2885.1997.00083.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2885.1997.00083.x>. Acesso em: 1 jun. 2020.

SAUL, C. *et al.* Prevalence reduction of duodenal ulcer: a Brazilian study. (retrospective analysis in the last decade: 1996-2005). **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 44, n. 4, p. 320-324, Dec. 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-28032007000400008>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032007000400008&lng=pt&tlng=pt. Acesso em: 3 jun. 2020.

SCHUBERT, M. L.; PEURA, D. A. Control of gastric acid secretion in health and disease. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 134, n. 7, p. 1842-1860, June 2008. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.05.021>. Disponível em: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(08\)00786-5/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(08)00786-5/pdf). Acesso em: 1 jun. 2020.

SCHUTTE-NUTGEN, K. *et al.* Tacrolimus: pharmacokinetic considerations for clinicians. **Current Drugs Metabization**, [s. l.], v. 19, n. 4, p. 342-350, May 2018. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389200219666180101104159>. Disponível em: <http://www.eurekaselect.com/158745/article>. Acesso em: 1 jun. 2020.

SEEMA, R.; CHANDANA, H. Melatonin ameliorates oxidative stress and induces cellular proliferation of lymphoid tissues of a tropical rodent, *Funambulus pennanti*, during reproductively active phase. **Protoplasma**, New York, v. 250, n. 1, p. 21-32, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00709-011-0367-1>. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00709-011-0367-1.pdf>. Acesso em: 3 jun. 2020.

SHAPIRO, A. B. *et al.* Stimulation of P-glycoprotein-mediated drug transport by prazosin and progesterone: evidence for a third drug-binding site. **European Journal of Biochemistry**, Oxford, v. 259, n. 3, p. 841-850, Dec. 2001. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.1999.00098.x>. Disponível em: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1432-1327.1999.00098.x>. Acesso em: 1 jun. 2020.

SHARMA, V. D. *et al.* Solid-state interactions at the core-coat interface: physicochemical characterization of enteric-coated omeprazole pellets without a protective sub-coat. **AAPS PharmSciTech**, New York, v. 16, n. 4, p. 934-943, Aug. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-014-0263-z>. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1208/s12249-014-0263-z.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2020.

SHAY, H. *et al.* A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 5, 1945. Disponível em: <https://www.scienceopen.com/document?vid=f586278d-e053-4211-a626-39f3175f7ae7>. Acesso em: 5 jun. 2020.

SHEAR N. H.; SPIELBERG S. P. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome in vitro assessment of risk. **The Journal of Clinical Investigation**, Ann Arbor, v. 82, n. 6, p. 1826-1832, Dec. 1988. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI113798>. Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/113798/pdf>. Acesso em: 1 jun. 2020.

SHEEN, E.; TRIADAFILOPOULOS, G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. **Digestive Diseases and Sciences**, New York, v. 56, n. 4, p. 931–950, 2 Mar. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-010-1560-3>. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10620-010-1560-3.pdf>. Acesso em: 9 jun. 2020.

SHI, S.; KLOTZ, U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. **European Journal of Clinical Pharmacology**, Berlin, v. 64, n. 10, p. 935-951, 5 Aug. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0538-y>. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00228-008-0538-y.pdf>. Acesso em: 9 jun. 2020.

SILVA, R. *et al.* Modulation of P-glycoprotein efflux pump: induction and activation as a therapeutic strategy. **Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 149, p. 1-123, May 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.11.013>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163725814002137?via%3Diuhub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

SIMÕES, S. *et al.* Animal models of acute gastric mucosal injury: macroscopic and microscopic evaluation. **Animal Models and Experimental Medicine**, New Jersey, n. 2, p. 121-126, Feb. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/ame2.12060>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ame2.12060>. Acesso em: 1 jun. 2020.

SINGH, G.; TRIADAFILOPOULOS, G. Appropriate choice of proton pump inhibitor therapy in the prevention and management of NSAID-related gastrointestinal damage. **International Journal of Clinical Practice**, Oxford, v. 59, n. 10, p. 1210-1217, Oct. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1368-5031.2005.00660.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1368-5031.2005.00660.x>. Acesso em: 1 jun. 2020.

SMITH, S. L. Immunosuppressive therapies in organ transplantation. **Medscape**, [s. l.], 25 June 2002. Disponível em: https://www.medscape.com/viewarticle/437182_4. Acesso em: 24 maio 2020.

SPRIET, I. *et al.* Switching from intravenous to oral tacrolimus and voriconazole leads to a more pronounced drug–drug interaction. **European Journal of Clinical Pharmacology**, Berlin, v. 69, n. 3, p. 737–738, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1365-8>. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00228-012-1365-8.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2020.

STAATZ, C. E.; TETT, S. E. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. **Clinical Pharmacokinetics**, New York, v. 43, n. 10, p. 623-653, 2004. DOI: <https://doi.org/10.2165/00003088-200443100-00001>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165%2F00003088-200443100-00001>. Acesso em: 3 jun. 2020.

STEWART, P. M. *et al.* Mineralocorticoid activity of carbenoxolone: contrasting effects of carbenoxolone and liquorice on 11β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in man. **Clinical Science**, London, v. 78, n. 1, p. 49-54, 1 Jan. 1990. DOI: <https://doi.org/10.1042/cs0780049>. Disponível em: <https://portlandpress.com/clinsci/article/78/1/49/75106/Mineralocorticoid-activity-of-carbenoxolone>. Acesso em: 9 jun. 2020.

SUZUKI, H.; NISHIZAWA, T.; HIBI, T. *Helicobacter pylori* eradication therapy. **Future Microbiology**, London, v. 5, n. 4, p. 639-648, 2010. DOI: <https://doi.org/10.2217/fmb.10.25>. Disponível em: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fmb.10.25>. Acesso em: 3 jun. 2020.

SY, S. K. B. *et al.* A markov chain model to evaluate the effect of cyp3a5 and abcb1 polymorphisms on adverse events associated with tacrolimus in pediatric renal transplantation. **The AAPS Journal**, Arlington, v. 15, n. 4, p. 1189-1199, Oct. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12248-013-9528-9>. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1208/s12248-013-9528-9.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2020.

TAKAHASHI, K. *et al.* Lansoprazole: tacrolimus interaction in Japanese transplant recipient with CYP2C19 polymorphism. **Annals of Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 38, n. 5, p. 791-794, 1 May 2004. DOI: <https://doi.org/10.1345/aph.1D366>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1345/aph.1D366>. Acesso em: 9 jun. 2020.

TAKAHASHI, K. *et al.* Distinct effects of omeprazole and rabeprazole on the tacrolimus blood concentration in a kidney transplant recipient. **Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, London, v. 22, n. 6, p. 441-444, 2007. DOI: <https://doi.org/10.2133/dmpk.22.441>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1347436715302834?via%3Dihub>. Acesso em: 5 jun. 2020.

TAKANO, M.; YUMOTO, R.; MURAKAMI, T. Expression and function of efflux drug transporters in the intestine. **Pharmacology & Therapeutics**, Oxford, v. 109, n. 1-2, p. 137-161, Jan. 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2005.06.005>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163725805001373?via%3Dihub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

TAKAYAMA, C. *et al.* Chemical composition of *Rosmarinus officinalis* essential oil and antioxidant action against gastric damage induced by absolute ethanol in the rat. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 6, n. 8, p. 677-681, Aug. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apitb.2015.09.027>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2221169116000083?via%3Dihub>. Acesso em: 9 jun. 2020.

TAKEUCHI, K.; AMAGASE K. Roles of cyclooxygenase, prostaglandin E₂ and EP receptors in mucosal protection and ulcer healing in the gastrointestinal tract. **Current Pharmaceutical Design**, Saif Zone, v. 24, n.18, 2002-2011, Sept. 2018. DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612824666180629111227>. Disponível em: <http://www.eurekaselect.com/163332/article>. Acesso em: 1 jun. 2020.

TAKEUCHI, K. *et al.* H₂S-induced HCO₃⁻ secretion in the rat stomach involvement of nitric oxide, prostaglandins, and capsaicin-sensitive sensory neurons. **Nitric Oxide**, San Diego, v. 30, n. 46, p. 157-164, Apr. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.niox.2014.11.001>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S108986031400487X?via%3Dihub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

TARNAWSKI, A. Molecular mechanisms of ulcer healing. **Drug News & Perspectives**, New York, v. 13, n. 3, p. 158, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1358/dnp.2000.13.3.858438>. Disponível em: https://journals.prous.com/journals/servlet/xmlxsl/pk_journals.xml_summary_pr?p_JournalId=3&p_RefId=858438&p_IsPs=N. Acesso em: 9 jun. 2020.

TARNAWSKI, A. *et al.* Regeneration of gastric mucosa during ulcer healing is triggered by growth factors and signal transduction pathways. **Journal of Physiology**, Paris, v. 95, n. 1-6, p. 337-344, Jan./Dec. 2001. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0928-4257\(01\)00046-8](https://doi.org/10.1016/S0928-4257(01)00046-8). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928425701000468?via%3Dihub>. Acesso em: 3 jun. 2020.

TARNAWSKI, A. S. Cellular and Molecular Mechanisms of Gastrointestinal Ulcer Healing. **Digestive Diseases and Sciences**, New York, v. 50, n. S1, p. S24–S33, Oct. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-005-2803-6>. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10620-005-2803-6.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2020.

TARNAWSKI, A. S.; AHLUWALIA, A. Molecular mechanisms of epithelial regeneration and neovascularization during healing of gastric and esophageal ulcers. **Current Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 19, n. 1, 16-27, 2012. DOI: <https://doi.org/10.2174/092986712803414088>. Disponível em: <http://www.eurekaselect.com/75461/article>. Acesso em: 5 jun. 2020.

TATEMACHI, M. *et al.* Roles of inducible nitric oxide synthase in the development and healing of experimentally induced gastric ulcers: Roles of inducible nitric oxide synthase. **International Journal of Experimental Pathology**, Oxford, v. 84, n. 5, p. 213-220, Oct. 2003. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2613.2003.00357.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2613.2003.00357.x>. Acesso em: 1 jun. 2020.

TAYEBY, F. *et al.* Ulcer prevention effect of 3,4,5-Trihydroxy-N0-[(2-Methyl-1H-Indol-3yl)Methylidene]Benzohydrazide in hcl/ethanol-induced gastric mucosal damage in rats. **International Journal of Medicine Sciences**, [s. l.], v. 14, n. 13, p. 1317-1326, 2017. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijms.20984>. Disponível em: <https://www.medsci.org/v14p1317.htm>. Acesso em: 9 jun. 2020.

THIEBAUT, F. *et al.* Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 84, n. 21, p. 7735-7738, 1 Nov. 1987. DOI:

<https://doi.org/10.1073/pnas.84.21.7735>. Disponível em:

<https://www.pnas.org/content/84/21/7735>. Acesso em: 9 jun. 2020.

THOMSON, A. B. R. *et al.* Inhibitory potency of twice-a-day omeprazole on gastric acidity is enhanced by eradication of h. pylori in duodenal ulcer patients. **Digestive Diseases and Sciences**, New York, v. 48, n. 10, p. 12, Oct. 2003. DOI:

<https://doi.org/10.1023/A:1026147126821>. Disponível em:

<https://link.springer.com/content/pdf/10.1023/A:1026147126821.pdf>. Acesso em: 5 jun. 2020.

TORAB, F. C. *et al.* Perforated peptic ulcer: different ethnic, climatic and fasting risk factors for morbidity in al-ain medical district, United Arab Emirates. **Asian Journal of Surgery**, Hong Kong, v. 32, n. 2, p. 95-101, Apr. 2009. DOI:

[https://doi.org/10.1016/S1015-9584\(09\)60018-X](https://doi.org/10.1016/S1015-9584(09)60018-X). Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S101595840960018X?via%3Dihub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

TRISSEL, L. A. **Trissel's stability of compounded formulations**. Washington, DC: American Pharmacists Association Washington, 2005.

TSAI, J.-J. *et al.* Oral or intravenous proton pump inhibitor in patients with peptic ulcer bleeding after successful endoscopic epinephrine injection. **British Journal of Clinical Pharmacology**, Oxford, v. 67, n. 3, p. 326-332, 2009. DOI:

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.03359.x>. Disponível em:

<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2125.2008.03359.x>. Acesso em: 3 jun. 2020.

TSUCHIYA, N. *et al.* Influence of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus in renal transplant recipients: **Transplantation**, Hagerstown, v. 78, n. 8, p. 1182-1187, 27 Oct. 2004. DOI:

<https://doi.org/10.1097/01.TP.0000137789.58694.B4>. Disponível em:

https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2004/10270/Influence_of_CYP3A5_and_MDR1_ABCB1_Polymorphisms.18.aspx. Acesso em: 9 jun. 2020.

TSUKIMI, Y.; OKABE, S. Recent advances in gastrointestinal pathophysiology: role of heat shock proteins in mucosal defense and ulcer healing. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, Tokyo, v. 24, n. 1, p. 1-9, Jan. 2001. DOI:

<https://doi.org/10.1248/bpb.24.1>. Disponível em:

https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/24/1/24_1_1/pdf/-char/en. Acesso em: 9 jun. 2020.

URIBARRENA, R. *et al.* Omeprazol y cimetidina en el tratamiento de la hemorragia digestiva alta. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**: organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva, Madrid, v. 86, n. 6, p. 879-883, Dec. 1994. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7873261/>. Acesso em: 24 maio 2020.

VASCONCELOS, P. C. P. *et al.* Effect of Mouriri pusa tannins and flavonoids on prevention and treatment against experimental gastric ulcer. **Journal of Ethnopharmacology**, Limerick, v. 131, n. 1, p. 146-153, Aug. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.06.017>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874110004149?via%3Dihub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

VENKATARAMANAN, R. *et al.* Pharmacokinetics of FK 506 in transplant patients. **Transplantation Proceedings**, New York, v. 23, n. 6, p. 2736–2740, Dec. 1991. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1721261/>. Acesso em: 24 maio 2020.

VENKATARAMANAN, R. *et al.* Clinical pharmacokinetics of tacrolimus. **Clinical Pharmacokinetics**, New York, v. 29, n. 6, p. 404-430, Dec. 1995. DOI: <https://doi.org/10.2165/00003088-199529060-00003>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165%2F00003088-199529060-00003>. Acesso em: 1 jun. 2020.

VENKATESH, N. *et al.* Chemical genetics to identify NFAT inhibitors: Potential of targeting calcium mobilization in immunosuppression. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 101, n. 24, p. 8969–8974, Jun. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0402803101>. Disponível em: <https://www.pnas.org/content/101/24/8969>. Acesso em: 9 jun. 2020.

VICARI-CHRISTENSEN, M. *et al.* Tacrolimus: review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics to facilitate practitioners' understanding and offer strategies for educating patients and promoting adherence. **Progress in Transplantation (Aliso Viejo, Calif.)**, Thousand Oaks, v. 19, n. 3, p. 277-284, Sept. 2009. DOI: <https://doi.org/10.7182/prtr.19.3.22u4114wn0101140>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19813492/>. Acesso em: 3 jun. 2020.

VIGIL, S. V. G. *et al.* Efficacy of tacrolimus in inhibiting inflammation caused by carrageenan in a murine model of air pouch. **Transplant Immunology**, Amsterdam, v. 19, n. 1, p. 25-29, Apr. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trim.2008.01.003>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0966327408000087?via%3Dihub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

VONKEMAN, H. E.; VAN DE LAAR, M. A. F. J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: adverse effects and their prevention. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, Philadelphia, v. 39, n. 4, p. 294-312, Feb. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.08.001>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049017208001339?via%3Dihub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

VRZAL, R. *et al.* The effects of drugs with immunosuppressive or immunomodulatory activities on xenobiotics-metabolizing enzymes expression in primary human hepatocytes. **Toxicology in Vitro**, [s. l.], v. 29, n. 5, p. 1088-1099, Aug. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2015.04.013>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0887233315000843?via%3Dihub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

WACHER, V. J. *et al.* Role of P-Glycoprotein and Cytochrome P450 3A in limiting oral absorption of peptides and peptidomimetics†. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, New York, v. 87, n. 11, p. 1322–1330, Nov. 1998. DOI: <https://doi.org/10.1021/js980082d>. Disponível em: [https://jpharmsci.org/article/S0022-3549\(15\)50674-6/pdf](https://jpharmsci.org/article/S0022-3549(15)50674-6/pdf). Acesso em: 1 jun. 2020.

WAGNER, S. *et al.* Confounding factors for variation of clozapine plasma levels: drug interactions with proton pump inhibitor or infectious etiologies? **European Journal of Clinical Pharmacology**, Berlin, v. 67, n. 5, p. 533-534, May 2011. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-010-0925-z>. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00228-010-0925-z.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2020.

WALLACE, J. L.; MCKNIGHT, G. W. The mucoid cap over superficial gastric damage in the rat. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 99, n. 2, p. 295-304, Aug. 1990. DOI: [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(90\)91009-U](https://doi.org/10.1016/0016-5085(90)91009-U). Disponível em: [https://www.gastrojournal.org/article/0016-5085\(90\)91009-U/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/0016-5085(90)91009-U/pdf). Acesso em: 1 jun. 2020.

WALLACE, J. L. *et al.* Role of endothelial adhesion molecules in NSAID-induced gastric mucosal injury. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, Bethesda, v. 265, n. 5, p. G993-G998, Nov. 1993. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1993.265.5.G993>. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajpgi.1993.265.5.G993>. Acesso em: 1 jun. 2020.

WALLACE, J. L. How do NSAIDs cause ulcer disease? **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, Amsterdam, v. 14, n. 1, p. 147-159, Feb. 2000. DOI: <https://doi.org/10.1053/bega.1999.0065>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521691899900653?via%3Dihub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

WALLACE, J. L. Mechanisms of protection and healing: current knowledge and future research. **The American Journal of Medicine**, New York, v. 110, n. 1, p. S19-S23, Jan. 2001. Supplement 1. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(00\)00631-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(00)00631-8). Disponível em: [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(00\)00631-8/fulltext](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(00)00631-8/fulltext). Acesso em: 4 jun. 2020.

WALLACE, J. L. Pathogenesis of NSAID-induced gastroduodenal mucosal injury. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, Amsterdam, v. 15, n. 5, p. 691-703, Oct. 2001b. DOI: <https://doi.org/10.1053/bega.2001.0229>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S152169180190229X?via%3Dihub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

WALLACE, J. L.; DE NUCCI, G.; SULAIEVA, O. Toward more GI-friendly anti-inflammatory medications. **Current Treatment Options Gastroenterology**, [s. l.], v. 13, n. 4, p. 377-385, Dec. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11938-015-0064-9>. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11938-015-0064-9.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2020.

WALLACE, J. L. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? **Physiological Reviews**, Bethesda, v. 88, n. 4, p. 1547-1565, Oct. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00004.2008>. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00004.2008>. Acesso em: 1 jun. 2020.

WALLEMACQ, P. *et al.* Opportunities to Optimize Tacrolimus Therapy in Solid Organ Transplantation: Report of the European Consensus Conference: **Therapeutic Drug Monitoring**, Hagerstown, v. 31, n. 2, p. 139-152, Apr. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e318198d092>. Disponível em: https://journals.lww.com/drug-monitoring/Abstract/2009/04000/Opportunities_to_Optimize_Tacrolimus_Therapy_in.1.aspx. Acesso em: 4 jun. 2020.

WANG, T. *et al.* Trantinterol, a Novel β_2 -Adrenoceptor Agonist, Noncompetitively Inhibits P-Glycoprotein Function *in Vitro* and *in Vivo*. **Molecular Pharmaceutics**, Washington, DC, v. 12, n. 1, p. 1-9, Jan. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1021/mp500239v>. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/mp500239v>. Acesso em: 1 jun. 2020.

WANNMACHER, L. **Inibidores da bomba de prótons**: Indicações racionais. Brasília, DF: Organização Pan-Americana da Saúde; Organização Mundial da Saúde - Brasil, 2004. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/HSE_URM_IBP_1204.pdf. Acesso em: 24 maio 2020.

WARD, R. M.; KEARNS, G. L. Proton pump inhibitors in pediatrics: mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacogenetics, and pharmacodynamics. **Pediatric Drugs**, [s. l.], v. 15, n. 2, p. 1, Apr. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40272-013-0012-x>. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s40272-013-0012-x.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2020.

WELAGE, L. S. Pharmacologic features of proton pump inhibitors and their potential relevance to clinical practice. **Gastroenterology Clinics of North America**, Philadelphia, v. 32, n. 3, p. S25-S35, Sept. 2003. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0889-8553\(03\)00056-6](https://doi.org/10.1016/S0889-8553(03)00056-6). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889855303000566?via%3Diuhub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

WENTE, M. N. *et al.* Review of the clinical experience with a modified release form of tacrolimus [FK506E (MR4)] in transplantation. **Clinical Transplantation**, Copenhagen, v. 20, n. s17, p. 80-84, Dec. 2006. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2006.00605.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1399-0012.2006.00605.x>. Acesso em: 1 jun. 2020.

WHITTLE, B. J. R. Mechanisms underlying intestinal injury induced by anti-inflammatory COX inhibitors. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 500, n. 1-3, p. 427-439, Oct. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.07.042>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014299904007514?via%3Dihub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

WONG, S. H. Y. Therapeutic drug monitoring for immunosuppressants. **Clinica Chimica Acta**, [s. l.], v. 313, n. 1-2, p. 241-253, Nov. 2001. DOI:

[https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(01\)00678-7](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(01)00678-7). Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009898101006787?via%3Dihub>. Acesso em: 4 jun. 2020.

WRITING COMMITTEE MEMBERS *et al.* ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the american college of cardiology foundation task force on expert consensus documents. **Circulation**, Hagerstown, v. 122, n. 24, p. 2619-2633, Dec. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318202f701>. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0b013e318202f701>. Acesso em: 1 jun. 2020.

XIA, B. *et al.* Trends in the prevalence of peptic ulcer disease and Helicobacter pylori infection in family physician-referred uninvestigated dyspeptic patients in Hong Kong. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 22, n. 3, p. 243-249, Aug. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02554.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2036.2005.02554.x>. Acesso em: 1 jun. 2020.

XIE, M. *et al.* Gastroprotective effect of gamma-aminobutyric acid against ethanol-induced gastric mucosal injury. **Chemico-Biological Interactions**, Limerick, v. 272, p. 125-134, 25 June 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.04.022>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009279717301503?via%3Dihub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

YAN, X. M. *et al.* The effect of quercetin-3-O- β -D-glucuronopyranoside on indomethacin-induced gastric damage in rats via induction of mucus secretion and down-regulation of ICAM-1 expression. **Archives of Pharmacal Research**, Seoul, v. 34, n. 9, p. 1527-1534, Sept. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12272-011-0915-4>. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s12272-011-0915-4.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2020.

YAN B. *et al.* A Multicenter, randomized, controlled trial of rebamipide plus lansoprazole for the treatment of postendoscopic submucosal dissection ulcers. **Clinical and Translational Gastroenterology**, Philadelphia, v. 10, n. 1, p. e00008, Jan. 2019. DOI:

<https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000008>. Disponível em:

https://journals.lww.com/ctg/Fulltext/2019/01000/A_Multicenter_Randomized_Controlled_Trial_of.1.aspx. Acesso em: 4 jun. 2020.

YANAGIHARA, G. R. *et al.* Efeitos da administração em longo prazo do omeprazol sobre a densidade mineral óssea e as propriedades mecânicas do osso. **Revista Brasileira de Ortopedia**, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 232-238, Mar./Apr. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbo.2014.05.012>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0102361614002331?via%3Dihub>. Acesso em: 1 jun. 2020.

YANAKA A. Role of sulforaphane in protection of gastrointestinal tract against *H. pylori* and NSAID-Induced oxidative stress. **Current Pharmaceutical Design**, Saif Zone, v. 23, n. 27, p. 4066-4075, Oct. 2017. DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612823666170207103943>. Disponível em: <http://www.eurekaselect.com/149841/article>. Acesso em: 1 jun. 2020.

YANDRAPU, H.; SAROSIEK, J. Protective factors of the gastric and duodenal mucosa: an overview. **Current Gastroenterology Reports**, Philadelphia, v. 17, n. 6, p. 24, June 2015. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11894-015-0452-2>. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11894-015-0452-2.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2020.

YANG, J. C.; LU, C. W.; LIN, C. J. Treatment of *Helicobacter Pylori* infection: Current status and future concepts. **World Journal of Gastroenterology**, Pleasanton, v. 20, n. 18, p. 5283-5293, May 2014. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i18.5283>. Disponível em: <https://www.wjnet.com/1007-9327/full/v20/i18/5283.htm>. Acesso em: 1 jun. 2020.

YAO, H. *et al.* FK506 Enhances triptolide-induced down-regulation of cyclooxygenase-2, inducible nitric oxide synthase as well as their products PGE2 and no in TNF- α -stimulated synovial fibroblasts from rheumatoid arthritic patients. **European Journal of Medical Research**, London, n. 10, p. 110-116, Mar. 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15851377/>. Acesso em: 24 maio 2020.

YAO, X.; FORTE, J. G. Cell biology of acid secretion by the parietal cell. **Annual Review of Physiology**, Palo Alto, v. 65, n. 1, p. 103-131, Mar. 2003. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.65.072302.114200>. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev.physiol.65.072302.114200>. Acesso em: 1 jun. 2020.

YASUDA, S. *et al.* Comparison of the kinetic disposition and metabolism of E3810, a new proton pump inhibitor, and omeprazole in relation to S-mephenytoin 4'-hydroxylation status. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, [s. l.], v. 58, n. 2, p. 143-154, Aug. 1995. DOI: [https://doi.org/10.1016/0009-9236\(95\)90192-2](https://doi.org/10.1016/0009-9236(95)90192-2). Disponível em: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1016/0009-9236%2895%2990192-2>. Acesso em: 4 jun. 2020.

YIGITASLAN, S.; EROL, KEVSER; CENGELLI, C. The effect of p-glycoprotein inhibition and activation on the absorption and serum levels of cyclosporine and tacrolimus in rats. **Advances in Clinical and Experimental Medicine**, [s. l.], v. 25, n. 2, p. 237-242, 2016. DOI: <https://doi.org/10.17219/acem/35254>. Disponível em: <http://www.advances.umed.wroc.pl/pdf/2016/25/2/237.pdf>. Acesso em: 5 jun. 2020.

YOO, J. H. *et al.* Protective effect of bovine milk against HCl and ethanol-induced gastric ulcer in mice. **Journal of Dairy Science**, Champaign, v. 101, n. 5, p. 3758-3770, Feb. 2018. DOI: <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13872>. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(18\)30156-5/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(18)30156-5/fulltext). Acesso em: 1 jun. 2020.

YOO, J. H. *et al.* Gastroprotective effects of fermented lotus root against ethanol/hcl-induced gastric mucosal acute toxicity in rats. **Nutrients**, Basel, v. 12, n. 3, p. E808, Mar. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12030808>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/3/808>. Acesso em: 1 jun. 2020.

YU, Y. *et al.* Tacrolimus downregulates inflammation by regulating pro-/anti-inflammatory responses in LPS-induced keratitis. **Molecular Medicine Reports**, Athens, v. 16, n. 5, p. 5855-5862, Oct. 2017. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7353>. Disponível em: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2017.7353>. Acesso em: 1 jun. 2020.

YUCEL O. Interactions between *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease. **Esophagus**: official journal of the Japan Esophageal Society, Tokyo, v. 16, n. 1, p. 52-62, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10388-018-0637-5>. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10388-018-0637-5.pdf>. Acesso em: 9 jun. 2020.

ZAGHLOOL, S. S. *et al.* Gastro-protective and anti-oxidant potential of *Althaea officinalis* and *Solanum nigrum* on pyloric ligation/indomethacin-induced ulceration in rats. **Antioxidants**, [s. l.], v. 8, n. 11, p. E512, Oct. 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox8110512>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/8/11/512>. Acesso em: 1 jun. 2020.

ZENG, Y. *et al.* Meta-analysis of the efficacy of lansoprazole and omeprazole for the treatment of H.pylori-associated duodenal ulcer. **International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology**, Madison, v. 7, n. 3, p. 158-164, Dec. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4697672/>. Acesso em: 24 maio 2020.

ZHANG, L. *et al.* Scientific perspectives on drug transporters and their role in drug interactions. **Molecular Pharmaceutics**, Washington, DC, v. 3, n. 1, p. 62-69, Feb. 2006. DOI: <https://doi.org/10.1021/mp050095h>. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/mp050095h>. Acesso em: 4 jun. 2020.

ZHANG, Y. *et al.* Overlapping substrate specificities of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein for a novel cysteine protease inhibitor. **Drug Metabolism and Disposition**: the biological fate of chemicals, Bethesda, v. 26, n. 4, p. 360-366, Apr. 1998. Disponível em: <http://dmd.aspetjournals.org/content/26/4/360.long>. Acesso em: 24 maio 2020.

ZHAO, W. *et al.* Pharmacogenetic Determinant of the Drug Interaction Between Tacrolimus and Omeprazole: **Therapeutic Drug Monitoring**, Hagerstown, v. 34, n. 6, p. 739-741, Dec. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e318271b6e6>. Disponível em: <https://insights.ovid.com/article/00007691-201212000-00016>. Acesso em: 1 jun. 2020.

ZHENG, S. *et al.* Pharmacokinetics of tacrolimus during pregnancy. **Therapeutic Drug Monitoring**, Hagerstown, v. 34, n. 6, p. 660-670, Dec. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e3182708edf>. Disponível em: <https://insights.ovid.com/article/00007691-201212000-00006>. Acesso em: 1 jun. 2020.

ZHOU D. *et al.* Gastroprotective effect of gallic acid against ethanol-induced gastric ulcer in rats: involvement of the Nrf2/HO-1 signaling and anti-apoptosis role. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 126, p. 110075, June 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110075>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332220302663?via%3Dihub>. Acesso em: 4 jun. 2020.

ZIMMERMAN, B. J.; GRANGER, D. N. Oxygen free radicals and the gastrointestinal tract: role in ischemia-reperfusion injury. **Hepato-Gastroenterology**, Stuttgart, v. 41, n. 4, p. 337-342, Aug. 1994. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7959568/>. Acesso em: 27 maio 2020.

APÊNDICE 1 Parecer da comissão de ética na utilização de animais

Universidade Federal de Uberlândia

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

Comissão de Ética na Utilização de Animais (CEUA)

Rua Ceará, S/N - Bloco 2T, sala 113 – CEP 38405-315

Campus Umuarama – Uberlândia/MG – Ramal (VoIP) 3423;

e-mail: ceua@propp.ufu.br; www.comissoes.propp.ufu.br

ANÁLISE FINAL Nº 120/16 DA COMISSÃO DE ÉTICA NA UTILIZAÇÃO DE ANIMAIS PARA O PROTOCOLO REGISTRO CEUA/UFU 137/15

Projeto Pesquisa: “Avaliação da concentração sérica e atividade anti-ulcerosa do tacrolimo”.

Pesquisador Responsável: Sebastião Rodrigues Ferreira Filho.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com animais nos limites da redação e da metodologia apresentadas. Ao final da pesquisa deverá encaminhar para a CEUA um relatório final.




SITUAÇÃO: PROTOCOLO DE PESQUISA APROVADO.

OBS: O CEUA/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEUA PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

Uberlândia, 14 de junho de 2016.

Prof. Dr. César Augusto Garcia
Coordenador da CEUA/UFU

ANEXO 1 **Artigo submetido**

Transplantation   **ProduXion Manager** 

HOME • LOGOUT • HELP • REGISTER • UPDATE MY INFORMATION • JOURNAL OVERVIEW
MAIN MENU • CONTACT US • SUBMIT A MANUSCRIPT • INSTRUCTIONS FOR AUTHORS • PRIVACY

Role: **Author** Username: Luiz-Ferreira

Submissions Being Processed for Author Anderson Luiz-Ferreira, Ph.D.

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
Action Links		Tacrolimus plasma bioavailability in rats pre-treated with omeprazole: is your prescription really necessary?	20 Nov 2019	20 Nov 2019	Awaiting Editorial Asst. Processing

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

<< Author Main Menu

Classificação Qualis: A2
 Área de avaliação: Medicina I
 Fator de impacto: 4.743