v7.n10.2026

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO CRÔNICO DE BLOQUEADORES COMPETITIVOS DE POTÁSSIO (PCAB) E A FORMAÇÃO DE PÓLIPOS GÁSTRICOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

ASSOCIATION BETWEEN CHRONIC USE OF POTASSIUM-COMPETITIVE ACID BLOCKERS (P-CABS) AND GASTRIC POLYP FORMATION: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

ASOCIACIÓN ENTRE EL USO CRÓNICO DE BLOQUEADORES COMPETITIVOS DE POTASIO (PCAB) Y LA FORMACIÓN DE PÓLIPOS GÁSTRICOS: UNA REVISIÓN INTEGRATIVA DE LA LITERATURA

Milena Dória Santos[1], Lara Abreu Caires[1], Andrey Rocha de Albuquerque Filho[1], Pedro Vinícius Pereira Viana[1]

e7109264
https://doi.org/10.47820/recima21.v7i10.9264

PUBLICADO: 10/2026

RESUMO

Objetivo: sistematizar as evidências sobre a associação entre o uso crônico de bloqueadores competitivos de potássio (PCAB) e pólipos gástricos, com ênfase nos pólipos de glândulas fúndicas e hiperplásicos, seus mecanismos fisiopatológicos e implicações clínicas, à luz da associação conhecida com os inibidores da bomba de prótons (IBP). Método: revisão integrativa em seis etapas, com busca nas bases PubMed/MEDLINE, LILACS e SciELO, complementada no Google Acadêmico, por descritores DeCS/MeSH e operadores booleanos, sem restrição de período; triagem no Rayyan e avaliação da qualidade conforme o delineamento. Resultados: foram incluídos oito estudos de 2021 a 2025, majoritariamente japoneses e sobre vonoprazana: três relatos ou séries de casos, um estudo observacional transversal, dois ensaios clínicos randomizados (um em análise secundária), um estudo experimental em ratos e uma revisão narrativa. Apenas dois avaliaram diretamente pólipos: o estudo transversal (1.101 pacientes) identificou associação independente da vonoprazana com pólipos de glândulas fúndicas (OR 2,82) e hiperplásicos (OR 10,73), numericamente inferior à dos IBP, e um relato de caso documentou regressão de ambos após a suspensão do fármaco. Nos demais, a vonoprazana associou-se a maior gastrina sérica que os IBP em parte dos dados, o que não ocorreu com a tegoprazana. Conclusão: há plausibilidade biológica e evidências preliminares de associação, sendo a hipergastrinemia o principal mecanismo proposto; a evidência é escassa e predominantemente de menor nível hierárquico, insuficiente para estabelecer causalidade ou risco superior ao dos IBP. Sugerem-se prescrição racional, na menor dose eficaz e pelo menor tempo necessário, e reavaliação diante de pólipos.

PALAVRAS-CHAVE: Bloqueadores Competitivos de Potássio. Pólipos Gástricos. Hipergastrinemia. Mucosa Gástrica. Revisão.

ABSTRACT

Objective: to systematize the evidence on the association between chronic use of potassium-competitive acid blockers (P-CABs) and gastric polyps, with emphasis on fundic gland and hyperplastic polyps, their pathophysiological mechanisms and clinical implications, in light of the known association with proton pump inhibitors (PPIs). Method: six-step integrative review, searching PubMed/MEDLINE, LILACS and SciELO, complemented by Google Scholar, using DeCS/MeSH descriptors and Boolean operators, with no publication period restriction; screening in Rayyan and quality appraisal suited to each study design.

[1] Acadêmica(o) de Medicina pelo Centro Universitário de Excelência – UNEX, Vitória da Conquista, Bahia, Brasil, com interesse em pesquisa científica na área da saúde.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Results: eight studies from 2021 to 2025 were included, mostly Japanese and on vonoprazan: three case reports or case series, one cross-sectional observational study, two randomized controlled trials (one a secondary analysis), one experimental study in rats and one narrative review. Only two directly assessed polyps: the cross-sectional study (1,101 patients) found an independent association of vonoprazan with fundic gland polyps (OR 2.82) and hyperplastic polyps (OR 10.73), numerically weaker than with PPIs, and one case report documented regression of both after drug withdrawal. In the others, vonoprazan was associated with higher serum gastrin than PPIs in part of the data, which was not observed with tegoprazan. Conclusion: there is biological plausibility and preliminary evidence of an association, with hypergastrinemia as the main proposed mechanism; the evidence is scarce and predominantly from lower-hierarchy designs, insufficient to establish causality or a higher risk than with PPIs. Rational prescribing, at the lowest effective dose and for the shortest necessary duration, and reassessment when polyps are detected are suggested.

KEYWORDS: *Potassium-Competitive Acid Blockers. Gastric Polyps. Hypergastrinemia. Gastric Mucosa. Review.*

RESUMEN

Objetivo: sistematizar la evidencia sobre la asociación entre el uso crónico de bloqueadores competitivos de potasio (PCAB) y los pólipos gástricos, con énfasis en los de glándulas fúndicas e hiperplásicos, sus mecanismos fisiopatológicos e implicaciones clínicas, a la luz de la asociación conocida con los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Método: revisión integrativa en seis etapas, con búsqueda en PubMed/MEDLINE, LILACS y SciELO, complementada en Google Académico, mediante descriptores DeCS/MeSH y operadores booleanos, sin restricción de período; cribado en Rayyan y evaluación de la calidad según el diseño. Resultados: se incluyeron ocho estudios de 2021 a 2025, mayoritariamente japoneses y sobre vonoprazán: tres informes o series de casos, un estudio observacional transversal, dos ensayos clínicos aleatorizados (uno en análisis secundario), un estudio experimental en ratas y una revisión narrativa. Solo dos evaluaron los pólipos: el estudio transversal (1.101 pacientes) halló asociación independiente del vonoprazán con pólipos de glándulas fúndicas (OR 2,82) e hiperplásicos (OR 10,73), numéricamente inferior a la de los IBP, y un informe de caso documentó la regresión de ambos tras suspender el fármaco. En los demás, el vonoprazán se asoció con mayor gastrina sérica que los IBP en parte de los datos, no así el tegoprazán. Conclusión: existen plausibilidad biológica y evidencias preliminares de asociación, con la hipergastrinemia como principal mecanismo propuesto; la evidencia es escasa y de menor nivel jerárquico, insuficiente para establecer causalidad o mayor riesgo que con los IBP. Se sugieren prescripción racional, con la menor dosis y duración eficaces, y reevaluación ante pólipos.

PALABRAS CLAVE: *Bloqueadores Competitivos de Potasio. Pólipos Gástricos. Hipergastrinemia. Mucosa Gástrica. Revisión.*

INTRODUÇÃO

Os bloqueadores competitivos de potássio (PCAB, do inglês *potassium-competitive acid blockers*) representam a classe farmacológica mais recente no manejo das condições ácido-pépticas, tendo a vonoprazana como seu principal representante clinicamente disponível desde 2015. Diferentemente dos inibidores da bomba de prótons (IBP) — classe amplamente consolidada desde a década de 1980 e utilizada no manejo da doença do refluxo gastroesofágico, da úlcera péptica e dos esquemas de erradicação do *Helicobacter pylori* —, os

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

PCAB promovem inibição reversível e competitiva da H^+/K^+-ATPase por ligação iônica ao potássio, em contraste com a inibição irreversível e covalente característica dos IBP (KUBO; KIMURA; KATO, 2024).

Do ponto de vista farmacológico, essa diferença no mecanismo de ação confere aos PCAB uma supressão ácida mais rápida, potente e sustentada, independente da ativação prévia em meio ácido — etapa necessária para os IBP. Essa maior potência de inibição, embora vantajosa terapeuticamente, tem levantado questionamentos na comunidade científica quanto ao seu impacto sobre a fisiologia da mucosa gástrica em uso prolongado, por mecanismo análogo ao já descrito para os IBP (SHINOZAKI *et al.*, 2025).

Entre os efeitos adversos com associação bem documentada ao uso crônico de IBP, destaca-se a formação de pólipos de glândulas fúndicas (PGF), atribuída, como mecanismo proposto, à hipergastrinemia compensatória decorrente da supressão ácida prolongada, com risco que aumenta com a duração do tratamento (TRAN-DUY; SPAETGENS; HOES, 2016). Diante da maior potência de supressão ácida promovida pelos PCAB, é biologicamente plausível que efeito semelhante — ou até mais pronunciado — ocorra também nos usuários dessa nova classe farmacológica, hipótese que vem sendo levantada em relatos de caso e séries de casos recentes (KUBO *et al.*, 2021; IWAMURO; SHIRAHA; OKADA, 2022).

Entretanto, ao contrário do que se observa para os IBP, a evidência científica disponível sobre a segurança do uso prolongado de PCAB e sua relação com alterações da mucosa gástrica ainda é escassa, concentrando-se majoritariamente em relatos de caso, séries de casos e estudos observacionais de pequeno porte, a maioria conduzida no Japão — país onde a vonoprazana está disponível há mais tempo (SHINOZAKI *et al.*, 2025; IWAMURO *et al.*, 2024). Até o momento, a relação causal entre o uso de PCAB e o desenvolvimento de pólipos gástricos permanece não estabelecida de forma definitiva, o que reforça a relevância de uma síntese sistematizada e criteriosa das evidências disponíveis.

Esse cenário de evidência ainda emergente, somado ao uso crescente dos PCAB na prática clínica como alternativa aos IBP ou em sua substituição, justifica a realização de uma revisão integrativa capaz de reunir estudos com diferentes desenhos metodológicos — inclusive relatos e séries de casos — sobre o tema, identificando lacunas e subsidiando a prática clínica baseada em evidências quanto ao monitoramento endoscópico e à prescrição racional dessa nova classe farmacológica.

Diante desse panorama, o presente estudo tem como objetivo geral analisar e sistematizar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, as evidências científicas disponíveis acerca da associação entre o uso crônico de bloqueadores competitivos de potássio

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

e o desenvolvimento de pólipos gástricos, buscando especificamente: a) descrever as diferenças farmacológicas entre PCAB e IBP e seus respectivos efeitos sobre a fisiologia da mucosa gástrica em uso prolongado; b) caracterizar os principais tipos de pólipos gástricos observados em usuários crônicos de PCAB, com ênfase nos pólipos de glândulas fúndicas e hiperplásicos; c) investigar o papel da hipergastrinemia induzida pelos PCAB no processo de formação e crescimento desses pólipos; d) identificar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com maior risco, quando descrito na literatura; e) avaliar as recomendações da literatura quanto ao monitoramento endoscópico desses pacientes; e f) discutir as implicações clínicas e a relevância da prescrição racional dos PCAB à luz das evidências disponíveis.

1. METODOLOGIA

1.1. Caracterização do estudo

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, método que se distingue das demais estratégias de revisão por permitir a inclusão simultânea de estudos com abordagens metodológicas distintas — experimentais e não experimentais, incluindo relatos e séries de casos —, possibilitando uma compreensão mais completa do fenômeno investigado a partir da combinação de dados teóricos e empíricos (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010). Essa característica torna o método particularmente adequado para o presente tema, uma vez que a evidência científica disponível sobre PCAB e pólipos gástricos ainda é majoritariamente composta por publicações de menor nível hierárquico, insuficientes para subsidiar uma revisão sistemática clássica restrita a estudos comparativos.

O estudo foi conduzido em seis etapas, conforme proposto por Souza, Silva e Carvalho (2010): 1) identificação do tema e formulação da pergunta de pesquisa; 2) estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão dos estudos (amostragem/busca na literatura); 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados (categorização dos estudos); 4) avaliação crítica dos estudos incluídos; 5) interpretação e discussão dos resultados; e 6) apresentação da síntese do conhecimento produzido.

1.2. Pergunta de pesquisa

A pergunta norteadora deste estudo foi construída com base na estratégia PECO (População, Exposição, Comparação e Desfecho — do inglês Outcome), adequada a questões de natureza etiológica e associativa, nas quais não há uma intervenção terapêutica a ser testada, mas sim uma exposição a ser avaliada quanto ao seu potencial de causar um desfecho clínico:

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

População (P): pacientes adultos em uso de bloqueadores competitivos de potássio (PCAB), acompanhados por endoscopia digestiva alta;

Exposição (E): uso crônico/prolongado de PCAB (tempo mínimo de exposição a ser registrado conforme a definição adotada em cada estudo incluído);

Comparação (C): pacientes não usuários de PCAB, usuários de curto prazo, ou usuários de inibidores da bomba de prótons (IBP), quando disponível nos estudos;

Desfecho (O — Outcome): desenvolvimento de pólipos gástricos, com ênfase nos pólipos de glândulas fúndicas e nos pólipos hiperplásicos, e, como desfechos intermediários relacionados ao mecanismo investigado, a hipergastrinemia e as alterações proliferativas da mucosa gástrica.

A partir dessa estruturação, formulou-se a seguinte pergunta de pesquisa: "O uso crônico de bloqueadores competitivos de potássio está associado ao desenvolvimento de pólipos gástricos, especialmente os pólipos de glândulas fúndicas e hiperplásicos, por meio de mecanismos relacionados à hipergastrinemia e à proliferação celular da mucosa gástrica, quando comparado a indivíduos não usuários, usuários de curto prazo ou usuários de inibidores da bomba de prótons?"

1.3. Estratégia de busca

A busca bibliográfica utilizou descritores controlados indexados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e no MeSH (Medical Subject Headings), combinados por meio de operadores booleanos (AND, OR e NOT). O operador OR foi empregado para agrupar sinônimos e termos correlatos, ampliando a sensibilidade da busca; o operador AND foi utilizado para cruzar os diferentes eixos conceituais da pergunta de pesquisa (exposição e desfecho), restringindo a busca aos estudos que efetivamente relacionassem os dois temas; e o operador NOT foi reservado para a exclusão pontual de registros claramente fora do escopo.

Os principais descritores utilizados, em português e inglês, foram: "Bloqueadores Competitivos de Potássio" / "*Potassium-Competitive Acid Blockers*" / "*P-CABs*"; "Vonoprazana" / "*Vonoprazan*"; "Pólipos Gástricos" / "*Gastric Polyps*"; "Pólipos de Glândulas Fúndicas" / "*Fundic Gland Polyps*"; "Hipergastrinemia" / "*Hypergastrinemia*"; "Mucosa Gástrica" / "*Gastric Mucosa*". O termo "*Vonoprazan*" foi incluído isoladamente por ser, até o momento, o principal representante clinicamente disponível da classe dos PCAB, sendo frequentemente citado pelos autores pelo nome do fármaco em vez do termo genérico de classe — sua ausência na estratégia de busca reduziria significativamente a sensibilidade da pesquisa. Não foi aplicada restrição de período de publicação, e a última busca foi realizada em 13 de setembro de 2026, não tendo sido identificados estudos elegíveis publicados em 2026 até essa data. As estratégias de busca

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

utilizadas, transcritas integralmente conforme executadas na PubMed/MEDLINE, foram as seguintes:

("Potassium-Competitive Acid Blockers" OR "P-CABs" OR "Vonoprazan") AND ("Gastric Polyps" OR "Pólipos Gástricos")

("Vonoprazan" OR "Potassium-Competitive Acid Blockers") AND ("Fundic Gland Polyps")

("Potassium-Competitive Acid Blockers") AND ("Gastric Mucosa") AND ("Hypergastrinemia")

("Vonoprazan" OR "P-CABs") AND ("Gastric Polyps") AND ("Proton Pump Inhibitors")

1.4. Bases de dados consultadas

Foram consultadas as bases de dados PubMed/MEDLINE, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, via Biblioteca Virtual em Saúde) e SciELO (Scientific Electronic Library Online), por reunirem produção científica indexada e revisada por pares nas áreas de medicina e ciências da saúde, em âmbito internacional, latino-americano e nacional, respectivamente. Como estratégia adicional, foi realizada busca complementar no Google Acadêmico, que indexa literatura acadêmica heterogênea, com o objetivo de identificar estudos adicionais relevantes não recuperados nas bases anteriores, o que se mostra especialmente relevante em um tema ainda emergente como o presente. Os registros recuperados nessa fonte foram importados para a plataforma Rayyan juntamente com os das demais bases e submetidos ao mesmo processo de remoção de duplicatas e de seleção.

1.5. Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos: estudos primários com seres humanos adultos (ensaios clínicos randomizados, coortes, estudos de caso-controle e estudos transversais), relatos e séries de casos, e revisões da literatura (sistemáticas, metanálises ou narrativas) que abordassem o uso de PCAB em relação a pelo menos um dos seguintes aspectos: a) ocorrência de pólipos gástricos ou de lesões polipoides da mucosa gástrica; b) níveis de gastrina sérica e hipergastrinemia; ou c) alterações endoscópicas e histológicas da mucosa gástrica e segurança do uso sobre a mucosa; artigos publicados em português, inglês ou espanhol; e textos completos disponíveis.

Diante da escassez de estudos clínicos que avaliassem diretamente a relação entre PCAB e pólipos gástricos, admitiram-se também, em caráter complementar, estudos experimentais em animais que comparassem PCAB e IBP quanto à gastrina sérica, por abordarem diretamente o mecanismo fisiopatológico investigado nesta revisão. Esses estudos, assim como aqueles que não tiveram os pólipos como desfecho, foram analisados como evidência indireta, sem que seus resultados fossem extrapolados isoladamente para a prática clínica.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Foram excluídos: estudos em modelos *in vitro*; estudos sobre PCAB que não abordassem nenhum dos aspectos relacionados à mucosa gástrica descritos acima; cartas ao editor, editoriais e resumos de congresso sem dados primários; estudos duplicados entre bases de dados; e artigos cujo texto completo não pôde ser recuperado.

1.6. Seleção dos estudos e extração dos dados

As referências recuperadas nas diferentes bases foram exportadas e organizadas na plataforma Rayyan (rayyan.ai), ferramenta que permite a remoção automatizada de duplicatas e a triagem colaborativa dos estudos. A seleção ocorreu em duas etapas: leitura de títulos e resumos, para exclusão de estudos manifestamente fora do escopo, seguida de leitura na íntegra dos artigos pré-selecionados, à luz dos critérios de elegibilidade definidos. A triagem foi realizada pelos autores na plataforma, e as divergências foram resolvidas por consenso entre eles. O fluxo de seleção foi representado em fluxograma baseado no modelo PRISMA 2020 (PAGE *et al.*, 2021), adotado apenas como referência para a apresentação das etapas de seleção.

Dos estudos incluídos, extraíram-se as seguintes informações, organizadas em instrumento padronizado: autoria e ano de publicação; periódico; país de origem; delineamento do estudo; tamanho da amostra; e principais resultados e conclusões, conforme sintetizado no quadro apresentado na seção de resultados.

1.7. Avaliação crítica dos estudos incluídos

A avaliação crítica dos estudos incluídos foi conduzida segundo o delineamento de cada publicação, com instrumentos específicos: os *checklists* do Joanna Briggs Institute (JBI) para relatos de caso, séries de casos e estudos transversais analíticos (MOOLA *et al.*, 2020; MUNN *et al.*, 2020); a ferramenta Risk of Bias 2 (RoB 2) para ensaios clínicos randomizados e sua análise secundária (STERNE *et al.*, 2019); a ferramenta SYRCLE para estudos experimentais em animais (HOOIJMANS *et al.*, 2014); e a escala SANRA para revisões narrativas (BAETHGE; GOLDBECK-WOOD; MERTENS, 2019). Os estudos não foram excluídos com base nessa avaliação, que teve por finalidade subsidiar a interpretação da robustez das evidências, e os resultados são apresentados na seção 2.3.

2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.1. Processo de seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos compreende a busca nas bases PubMed/MEDLINE, LILACS e SciELO, a remoção de duplicatas na plataforma Rayyan e a triagem por título, resumo e leitura na íntegra, em conformidade com os critérios de elegibilidade estabelecidos.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Identificação: registros encontrados em PubMed/MEDLINE (n = *79*), LILACS (n = *0*) e SciELO (n = *0*); registros adicionais identificados no Google Acadêmico (n = *20*); total: n = *99*;

Duplicatas removidas no Rayyan (n = *13*);

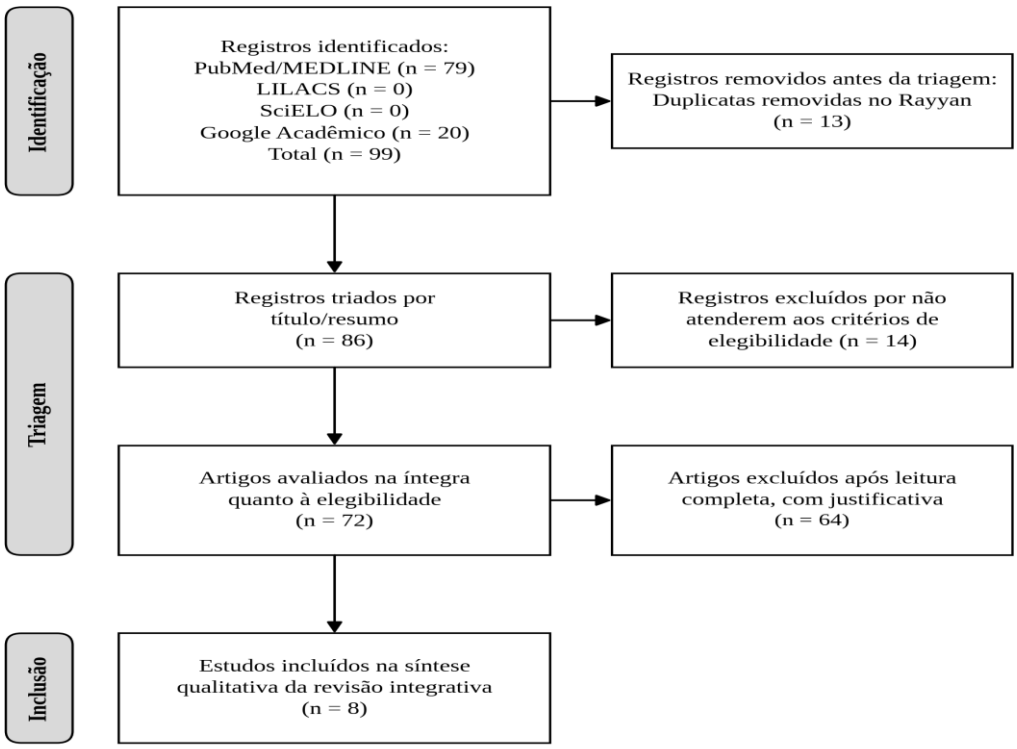
Triagem por título/resumo: registros triados (n = *86*); registros excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade (n = *14*);

Elegibilidade: artigos avaliados na íntegra (n = *72*); artigos excluídos após leitura completa, com justificativa (n = *64*);

Inclusão: estudos incluídos na síntese qualitativa da revisão integrativa (n = *8)*.

Dessa forma, dos 99 registros identificados, 13 duplicatas foram removidas, 14 registros foram excluídos na triagem por título e resumo e 64 artigos foram excluídos após a leitura na íntegra, por não atenderem aos critérios de elegibilidade definidos na seção 1.5, resultando em oito estudos incluídos na síntese qualitativa desta revisão integrativa (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos, baseado no modelo PRISMA 2020 (PAGE *et al.*, 2021)



Fonte: elaborado pelos autores (2026).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

2.2. Quadro-síntese dos estudos incluídos

O Quadro 1 apresenta a síntese dos oito estudos incluídos nesta revisão integrativa, organizados em ordem cronológica e descritos quanto à autoria e ao ano de publicação, ao periódico e ao país de origem, ao delineamento metodológico e ao tamanho da amostra, e aos principais achados relacionados à associação entre o uso de PCAB, a hipergastrinemia e as alterações proliferativas da mucosa gástrica, incluindo os pólipos.

Quadro 1. Síntese dos estudos incluídos na revisão integrativa

Autor(es) / Ano	Periódico / País	Delineamento (amostra)	Principais achados
KUBO *et al.* (2021)	*Case Reports in Gastroenterology* / Japão	Série de casos (n = 4)	Enantema puntiforme e linear na grande curvatura do corpo gástrico surgiu entre 1 e 30 meses após o início de vonoprazana 20 mg/dia, em estômagos sem infecção ou após erradicação do *H. pylori*. Gastrina sérica de 243 a 3.280 pg/mL; histologia com protrusão de células parietais e dilatação de glândulas oxínticas. Regressão das lesões e queda da gastrina 2 a 5 meses após troca por esomeprazol. Não avaliou pólipos.
IWAMURO; SHIRAHA; OKADA (2022)	*Journal of General and Family Medicine* / Japão	Relato de caso (n = 1)	Mulher de 78 anos, *H. pylori* negativa, em uso de omeprazol por 13 anos seguido de vonoprazana por 8 meses, com pólipos hiperplásicos volumosos e pólipos de glândulas fúndicas. Após troca por famotidina, ambos regrediram em 10 meses, e os hiperplásicos diminuíram ainda mais aos 22 meses.
SHINOZAKI *et al.* (2022)	*Biomedical Reports* / Japão	Observacional retrospectivo transversal (n = 1.101)	Uso mínimo de 1 ano. PGF: 22,2% nos controles, 42,9% com vonoprazana e 56,2% com IBP; pólipos hiperplásicos: 0,9%, 8,4% e 11,6%. Na análise multivariada, vonoprazana associou-se a PGF (OR 2,82) e a pólipos hiperplásicos (OR 10,73), com associação numericamente maior para IBP (OR 5,93 e 15,89).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Autor(es) / Ano	Periódico / País	Delineamento (amostra)	Principais achados
MASUDA *et al.* (2025)	*DEN Open* / Japão	Relato de caso (n = 1)	Homem de 60 anos em uso de vonoprazana após dissecção endoscópica da submucosa (ESD) desenvolveu nódulo cicatricial polipoide hiperplásico no antro, que cresceu de 20 para 35 mm mesmo após troca por antagonista H2 e erradicação do *H. pylori*. Diagnóstico posterior de gastrite autoimune (gastrina de 425,9 pmol/L), apontando a hipergastrinemia endógena como causa provável.
SHIBATA *et al.* (2025)	*Journal of Gastroenterology and Hepatology* / Japão	Ensaio clínico randomizado multicêntrico aberto (n = 119)	Vonoprazana 20 mg vs. esomeprazol 20 mg por 8 semanas após ESD em usuários de antitrombóticos: sangramento tardio de 13,6% vs. 8,3%, sem diferença significativa; cicatrização e eventos adversos semelhantes. Não avaliou pólipos.
CHOI *et al.* (2025)	*Journal of Neurogastroenterology and Motility* / Coreia do Sul	Experimental em ratos (n = 72)	Esomeprazol, tegoprazana e vonoprazana por 1, 2 e 4 semanas elevaram a gastrina em relação ao controle, sem diferença entre os fármacos e com platô a partir da 1ª semana; retardo transitório do esvaziamento gástrico e redução da diversidade da microbiota intestinal.
LEE; JUNG; LEE (2025)	*Journal of Neurogastroenterology and Motility* / Coreia do Sul	Análise secundária de ensaio clínico randomizado (n = 347)	Na manutenção por 24 semanas, tegoprazana 25 mg resultou em gastrina menor que lansoprazol 15 mg (73,2 vs. 97,6 pg/mL) e em menor frequência de hipergastrinemia (16,3% vs. 26,5%). Idade, sexo feminino, gastrina basal e *H. pylori* foram preditores independentes. Não avaliou pólipos.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Autor(es) / Ano	Periódico / País	Delineamento (amostra)	Principais achados
DAVIS; GYAWALI (2025)	*Current Opinion in Gastroenterology* / Estados Unidos	Revisão narrativa	Perfil de segurança dos PCAB considerado tranquilizador, mas com gastrina mais elevada que com IBP (484,9 vs. 150,2 pg/mL em 24 semanas). No estudo VISION (5 anos), vonoprazana associou-se a mais hiperplasia foveolar (14,7% vs. 1,9%) e de células parietais, sem neoplasias. A bula prevê advertência para PGF, como nos IBP.

Fonte: elaborado pelos autores (2026).

2.3. Avaliação crítica dos estudos incluídos

O Quadro 2 apresenta a avaliação crítica dos estudos incluídos, segundo o instrumento adequado a cada delineamento. De modo geral, a qualidade metodológica foi limitada pelo predomínio de relatos e séries de casos, sem grupo comparador, e pelo fato de o único estudo de maior amostra ter delineamento transversal e retrospectivo, o que impede inferir temporalidade. Os ensaios clínicos randomizados foram conduzidos para desfechos distintos dos pólipos e tiveram duração curta, de modo que a classificação reflete o risco de viés para os desfechos por eles avaliados, e não para o desfecho desta revisão. Assim, a caracterização da evidência como predominantemente de menor nível hierárquico decorre tanto da hierarquia dos delineamentos quanto dessa avaliação crítica.

Quadro 2. Avaliação crítica dos estudos incluídos na revisão integrativa

Estudo	Instrumento	Principais limitações metodológicas	Qualidade metodológica global
KUBO *et al.* (2021)	JBI – série de casos	Quatro pacientes, sem grupo comparador e sem controle de fatores de confusão; não avaliou pólipos (evidência indireta).	Baixa
IWAMURO; SHIRAHA; OKADA (2022)	JBI – relato de caso	Descrição clínica e cronologia claras, com regressão após a retirada do fármaco; o uso prévio de omeprazol por 13 anos impede atribuir o efeito isoladamente ao PCAB.	Moderada

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Estudo	Instrumento	Principais limitações metodológicas	Qualidade metodológica global
SHINOZAKI *et al.* (2022)	JBI – estudo transversal analítico	Amostra ampla, com análise multivariada e exclusão de infecção ativa por *H. pylori*; delineamento transversal e retrospectivo, que impede determinar a temporalidade, com possível confusão pelo uso prévio de IBP.	Moderada
MASUDA *et al.* (2025)	JBI – relato de caso	Caso bem documentado, porém com infecção por *H. pylori* e gastrite autoimune como fatores de confusão; a lesão descrita não corresponde a pólipo gástrico clássico.	Baixa
SHIBATA *et al.* (2025)	RoB 2	Ensaio aberto, sem cegamento, o que pode influenciar desfechos de avaliação subjetiva; duração de oito semanas e desfecho distinto de pólipos.	Moderada
CHOI *et al.* (2025)	SYRCLE	Modelo animal com exposição de até quatro semanas; extrapolação para humanos limitada; não avaliou pólipos.	Baixa
LEE; JUNG; LEE (2025)	RoB 2 (análise secundária)	Análise secundária de ensaio randomizado, com exposição de 24 semanas, insuficiente para a formação de pólipos; comparador diferente da vonoprazana.	Moderada
DAVIS; GYAWALI (2025)	SANRA	Revisão narrativa, sujeita a vieses de seleção e de interpretação inerentes ao delineamento; sintetiza dados de outros estudos.	Baixa

Fonte: elaborado pelos autores (2026).

2.4. Síntese descritiva dos achados

Os oito estudos incluídos foram publicados entre 2021 e 2025, sendo cinco conduzidos no Japão (KUBO *et al.*, 2021; IWAMURO; SHIRAHA; OKADA, 2022; SHINOZAKI *et al.*, 2022; MASUDA *et al.*, 2025; SHIBATA *et al.*, 2025), dois na Coreia do Sul (CHOI *et al.*, 2025; LEE; JUNG; LEE, 2025) e um nos Estados Unidos (DAVIS; GYAWALI, 2025). Quanto ao delineamento, predominaram publicações de menor nível de evidência: três relatos ou séries de casos, um estudo observacional transversal retrospectivo, uma revisão narrativa e um estudo experimental em animais, ao lado de dois ensaios clínicos randomizados, um deles analisado de forma secundária. A vonoprazana foi avaliada em seis estudos e a tegoprazana em dois (um

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

deles comparando ambas), enquanto a revisão narrativa abordou a classe como um todo, o que reflete o maior tempo de comercialização da vonoprazana no Japão.

Apenas dois estudos avaliaram diretamente a ocorrência de pólipos gástricos. No estudo transversal de Shinozaki *et al.* (2022), com 1.101 pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta, a prevalência de pólipos de glândulas fúndicas (PGF) foi de 22,2% entre não usuários de antissecretores, 33,8% entre usuários de antagonistas H2, 42,9% entre usuários de vonoprazana e 56,2% entre usuários de IBP; para os pólipos hiperplásicos, as prevalências foram de 0,9%, 0%, 8,4% e 11,6%, respectivamente. Após ajuste multivariado, o uso de vonoprazana manteve associação independente com PGF (OR 2,82; IC 95%: 2,02–3,93) e com pólipos hiperplásicos (OR 10,73; IC 95%: 4,05–28,40). Iwamuro, Shiraha e Okada (2022), por sua vez, descreveram a coexistência de pólipos hiperplásicos volumosos e PGF em paciente em uso de vonoprazana, com regressão de ambos após a substituição do fármaco. Masuda *et al.* (2025) relataram lesão polipoide de natureza hiperplásica e regenerativa em cicatriz de dissecção endoscópica da submucosa (ESD), denominada nódulo cicatricial polipoide, que não corresponde a um pólipo gástrico clássico, mas compartilha com ele o substrato proliferativo.

Os demais estudos forneceram evidências indiretas, relacionadas ao mecanismo proposto ou à segurança do uso de PCAB. Kubo *et al.* (2021) descreveram enantema da mucosa oxíntica associado à vonoprazana, acompanhado de hipergastrinemia acentuada e, à histologia, de protrusão de células parietais e dilatação de glândulas oxínticas. Lee, Jung e Lee (2025) e Choi *et al.* (2025) avaliaram os níveis de gastrina sérica, em humanos e em ratos, respectivamente; Shibata *et al.* (2025) compararam vonoprazana e IBP no pós-operatório de ESD; e Davis e Gyawali (2025) revisaram o perfil de segurança da classe, incluindo dados de hipergastrinemia e de hiperplasia da mucosa em seguimento de até cinco anos.

O tempo de exposição aos PCAB variou amplamente. Nos relatos de caso, as alterações surgiram entre um e 30 meses após o início da vonoprazana (KUBO *et al.*, 2021), e os pólipos foram identificados após oito meses de uso, precedidos, contudo, por 13 anos de omeprazol (IWAMURO; SHIRAHA; OKADA, 2022). No estudo de Shinozaki *et al.* (2022), exigiu-se uso contínuo mínimo de um ano, com duração média de 2,6 anos no grupo vonoprazana. Os ensaios clínicos avaliaram exposições curtas, de oito semanas (SHIBATA *et al.*, 2025) e de 24 semanas (LEE; JUNG; LEE, 2025), insuficientes para a observação de pólipos, enquanto o estudo experimental utilizou até quatro semanas de administração em ratos, período que, segundo os autores, corresponderia a aproximadamente 2,5 a 3 anos de exposição humana (CHOI *et al.*, 2025). Nenhum estudo avaliou a relação entre dose ou tempo de uso e a formação de pólipos.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Os achados comparativos entre PCAB e IBP não foram homogêneos. Em relação aos pólipos, tanto a vonoprazana quanto os IBP associaram-se a PGF e a pólipos hiperplásicos, porém com associação numericamente mais forte para os IBP e prevalência de PGF significativamente maior no grupo IBP do que no grupo vonoprazana (SHINOZAKI *et al.*, 2022). Em relação à gastrina, a vonoprazana produziu elevações superiores às dos IBP nos dados sumarizados por Davis e Gyawali (2025), e sua substituição por esomeprazol foi acompanhada de redução da gastrina sérica em todos os casos descritos por Kubo *et al.* (2021); a tegoprazana, ao contrário, associou-se a níveis de gastrina menores que os do lansoprazol (LEE; JUNG; LEE, 2025), e, no modelo animal, os três fármacos produziram elevação semelhante (CHOI *et al.*, 2025). No contexto pós-ESD, vonoprazana e esomeprazol apresentaram taxas de sangramento tardio, cicatrização e eventos adversos equivalentes em oito semanas (SHIBATA *et al.*, 2025).

Quanto à consistência das evidências, a relação causal entre PCAB e pólipos gástricos não pôde ser estabelecida. O único estudo com amostra ampla tem delineamento transversal e retrospectivo, o que impede determinar a temporalidade entre exposição e desfecho, e os relatos de caso estão sujeitos a múltiplos fatores de confusão. Entre estes, destacam-se: a infecção pelo *Helicobacter pylori*, excluída por Shinozaki *et al.* (2022) e ausente no caso de Iwamuro, Shiraha e Okada (2022), mas presente no caso de Masuda *et al.* (2025) e identificada como preditor independente de gastrina elevada por Lee, Jung e Lee (2025); a gastrite atrófica e a gastrite autoimune, causas de hipergastrinemia endógena (MASUDA *et al.*, 2025); o uso prévio e prolongado de IBP, que dificulta atribuir o efeito exclusivamente ao PCAB (KUBO *et al.*, 2021; IWAMURO; SHIRAHA; OKADA, 2022); e as comorbidades e medicações concomitantes, frequentes na população idosa estudada.

2.5. Discussão

Nesta seção, os achados dos oito estudos incluídos são discutidos em conjunto com referências de contextualização que não compõem a amostra final da revisão, como estudos farmacológicos e diretrizes sobre IBP e pólipos gástricos. Tais referências são empregadas apenas para fundamentar a interpretação e não participaram da síntese descrita na seção de resultados.

2.5.1. Diferenças farmacológicas entre PCAB e IBP

Os IBP atuam por meio da inibição irreversível e covalente da H^+/K^+-ATPase, enzima responsável pela etapa final da secreção de ácido clorídrico nas células parietais gástricas, exigindo ativação prévia em meio ácido para se ligarem à bomba de prótons (SACHS; SHIN;

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

HOWDEN, 2006). Os PCAB, por sua vez, inibem a mesma enzima de forma reversível e competitiva com o potássio, sem depender da ativação ácida prévia, o que lhes confere início de ação mais rápido e supressão ácida mais potente e estável ao longo do dia (KUBO; KIMURA; KATO, 2024).

Essa diferença farmacocinética e farmacodinâmica tem implicações fisiopatológicas relevantes: por promoverem supressão ácida mais intensa e sustentada, os PCAB podem induzir hipergastrinemia compensatória de maior magnitude que a observada com os IBP, hipótese que fundamenta biologicamente a preocupação quanto ao seu potencial de induzir alterações proliferativas na mucosa gástrica, incluindo a formação de pólipos (SHINOZAKI *et al.*, 2025).

2.5.2. Pólipos gástricos em usuários crônicos de PCAB: evidências disponíveis

A análise dos estudos incluídos indica que os pólipos observados em usuários de PCAB são, essencialmente, os mesmos já descritos para os IBP: os pólipos de glândulas fúndicas e os pólipos hiperplásicos. A principal evidência nesse sentido provém do estudo de Shinozaki *et al.* (2022), no qual a vonoprazana associou-se de forma independente a ambos os tipos, com magnitude de associação particularmente elevada para os pólipos hiperplásicos (OR 10,73). Esse achado é relevante porque os pólipos hiperplásicos estão classicamente relacionados à gastrite crônica pelo *H. pylori*, e o estudo excluiu pacientes com infecção ativa, o que reforça a hipótese de que a supressão ácida potente, por si só, possa favorecer seu desenvolvimento.

Contudo, o mesmo estudo trouxe um dado que contraria a hipótese de que a maior potência antissecretora dos PCAB resultaria necessariamente em maior risco de pólipos: a prevalência de PGF foi significativamente maior entre usuários de IBP (56,2%) do que entre usuários de vonoprazana (42,9%), e as razões de chances ajustadas foram maiores para os IBP tanto para PGF (OR 5,93 vs. 2,82) quanto para pólipos hiperplásicos (OR 15,89 vs. 10,73) (SHINOZAKI *et al.*, 2022). Algumas explicações possíveis, não testadas pelos autores, incluem diferenças na duração cumulativa de exposição entre os grupos (os IBP estão disponíveis há décadas, e a vonoprazana, apenas desde 2015), o uso prévio de IBP por parte dos usuários de vonoprazana e a sobreposição, ainda que parcial, dos intervalos de confiança, que não permite afirmar diferença real de risco entre as classes. Assim, os dados disponíveis sustentam que os PCAB compartilham com os IBP o potencial de induzir pólipos, mas não permitem concluir que esse risco seja maior.

No plano individual, o relato de Iwamuro, Shiraha e Okada (2022) acrescenta um elemento importante à discussão sobre causalidade: a regressão dos pólipos hiperplásicos e dos PGF após a suspensão da vonoprazana, com redução progressiva dos pólipos hiperplásicos aos

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

10 e aos 22 meses, em paciente sem infecção pelo *H. pylori*. A regressão das lesões após a retirada do fármaco (*dechallenge* positivo, isto é, melhora com a suspensão da exposição) reforça a plausibilidade da associação, ainda que o longo uso prévio de omeprazol impeça distinguir a contribuição de cada classe. Esse relato sugere que os pólipos hiperplásicos observados em usuários de PCAB podem ter relevância clínica pelo risco de sangramento, aspecto retomado na seção 2.5.5.

Por outro lado, o caso descrito por Masuda *et al.* (2025) ilustra os limites da atribuição causal: a lesão polipoide hiperplásica continuou a crescer mesmo após a suspensão da vonoprazana e a erradicação do *H. pylori*, e a investigação revelou gastrite autoimune com hipergastrinemia endógena acentuada. O caso sugere que a hipergastrinemia, e não o fármaco em si, possa ser o denominador comum da proliferação da mucosa, e que a persistência ou a progressão de lesões após a retirada do PCAB pode justificar a busca de causas alternativas.

Cabe destacar, ainda, que os PCAB têm sido associados a um espectro mais amplo de alterações da mucosa gástrica além dos pólipos, como o enantema da mucosa (*gastric mucosal redness*), a mucosa em “poeira estelar” (*stardust gastric mucosa*), a mucosa em paralelepípedo (*cobblestone-like mucosa*) e as múltiplas lesões brancas, planas e elevadas (KUBO *et al.*, 2021; SHINOZAKI *et al.*, 2022). A mucosa em “poeira estelar”, em particular, apresentou associação muito mais forte com a vonoprazana do que com os IBP (OR 192,69 vs. 23,19), o que sugere que certas alterações possam ser mais específicas dos PCAB, enquanto os pólipos representariam um efeito comum às duas classes (SHINOZAKI *et al.*, 2022).

2.5.3. Hipergastrinemia e mecanismos de formação e crescimento dos pólipos

A hipergastrinemia compensatória, decorrente da perda do *feedback* inibitório sobre as células G antrais em resposta à supressão ácida sustentada, constitui o principal mecanismo fisiopatológico proposto tanto para IBP quanto para PCAB na indução de alterações proliferativas da mucosa oxíntica. Achados de hiperplasia de células parietais, correlacionados à hipergastrinemia, têm sido descritos com maior frequência em usuários de PCAB quando comparados a usuários de IBP, sugerindo um efeito trófico potencialmente mais pronunciado nessa classe farmacológica (KUBO; KIMURA; KATO, 2024).

Os estudos incluídos são compatíveis com o papel central da hipergastrinemia nesse processo, embora não permitam afirmar relação causal. Nos quatro pacientes descritos por Kubo *et al.* (2021), a gastrina sérica variou de 243 a 3.280 pg/mL durante o uso de vonoprazana e diminuiu após a substituição por esomeprazol, em paralelo à regressão das alterações endoscópicas. Os achados histológicos, como protrusão de células parietais, dilatação de

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

glândulas oxínticas e degeneração vacuolar das células parietais, correspondem ao mesmo substrato morfológico descrito no uso prolongado de antissecretores, no qual a protrusão de células parietais, a dilatação cística das glândulas fúndicas e a hiperplasia do epitélio foveolar podem contribuir para a formação de pólipos de glândulas fúndicas e hiperplásicos (IWAMURO; SHIRAHA; OKADA, 2022). Em nível populacional, Davis e Gyawali (2025) relatam gastrina sérica mais elevada com PCAB do que com IBP em 8 semanas (262,9 vs. 148,1 pg/mL) e em 24 semanas (484,9 vs. 150,2 pg/mL) e, no estudo VISION, com cinco anos de seguimento, maior frequência de hiperplasia foveolar (14,7% vs. 1,9%) e de hiperplasia de células parietais (97,1% vs. 86,5%) com vonoprazana do que com lansoprazol.

A hiperplasia foveolar é particularmente relevante para a compreensão dos pólipos hiperplásicos, que resultam da proliferação excessiva do epitélio foveolar. Shinozaki *et al.* (2022) observaram associação independente entre o enantema da mucosa e os pólipos hiperplásicos (OR 2,55) e propuseram que a inflamação persistente e o aumento da perfusão intramucosa estejam na origem de ambos os achados. Desse modo, dois mecanismos complementares podem ser delineados: a hipergastrinemia, com efeito trófico sobre a mucosa oxíntica, favorecendo os PGF; e a hiperplasia foveolar associada à inflamação, favorecendo os pólipos hiperplásicos. A associação inversa e acentuada entre a atrofia gástrica do tipo aberto e os PGF (OR 0,07) sugere que esses pólipos dependem da preservação da mucosa oxíntica (SHINOZAKI *et al.*, 2022).

Os estudos também indicam que a hipergastrinemia não é uniforme entre os PCAB nem proporcional apenas à potência de supressão ácida. Lee, Jung e Lee (2025) demonstraram, em ensaio clínico com 347 pacientes, que a tegoprazana em meia dose resultou em gastrina significativamente menor que o lansoprazol na 16ª e na 24ª semanas de manutenção, com menor frequência de hipergastrinemia (16,3% vs. 26,5% na 24ª semana), ao contrário do descrito para a vonoprazana nos dados sumarizados por Davis e Gyawali (2025). No modelo experimental de Choi *et al.* (2025), a tegoprazana promoveu o maior pH gástrico na segunda semana, mas os níveis de gastrina foram semelhantes entre os três fármacos e estabilizaram-se após a primeira semana, o que os autores interpretaram como um efeito-teto fisiológico da retroalimentação entre gastrina e ácido. Esses resultados sugerem que propriedades específicas de cada molécula, a dose empregada e fatores do hospedeiro, como idade, sexo feminino, gastrina basal e infecção pelo *H. pylori* (LEE; JUNG; LEE, 2025), modulam a magnitude da hipergastrinemia e, potencialmente, o risco de pólipos, o que desaconselha tratar os PCAB como um grupo homogêneo nesse aspecto.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

2.5.4. Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes descritos

A caracterização do perfil dos usuários de PCAB é limitada pela natureza das evidências disponíveis, compostas majoritariamente por relatos de caso e por um único estudo observacional com análise de fatores associados. Ainda assim, alguns elementos convergem com o perfil já descrito para os usuários de IBP, caracterizado por sexo feminino, maior faixa etária e uso superior a doze meses. Os pacientes dos relatos e séries de casos tinham entre 60 e 88 anos (KUBO *et al.*, 2021; IWAMURO; SHIRAHA; OKADA, 2022; MASUDA *et al.*, 2025), e a média de idade da amostra de Shinozaki *et al.* (2022) foi de 62,9 anos. Nesse estudo, o sexo masculino associou-se a menor chance de PGF (OR 0,67), o que corresponde a maior chance no sexo feminino, e a idade igual ou superior a 60 anos associou-se aos pólipos hiperplásicos na análise univariada (OR 2,79), embora sem permanecer no modelo final.

Quanto à duração do tratamento, os pólipos foram descritos em pacientes com uso superior a um ano (SHINOZAKI *et al.*, 2022) ou com longa exposição cumulativa a antissecretores, como no caso de 13 anos de omeprazol seguidos de oito meses de vonoprazana (IWAMURO; SHIRAHA; OKADA, 2022). Esse dado sugere que os pacientes que migram de IBP para PCAB após longo período de tratamento constituem um grupo de particular atenção, pois somam à exposição prévia uma supressão ácida potencialmente mais intensa. Em relação à gastrina, Lee, Jung e Lee (2025) identificaram idade mais avançada, sexo feminino, gastrina basal elevada e infecção pelo *H. pylori* como preditores independentes de níveis mais altos durante o tratamento.

Outro grupo relevante é o de pacientes com condições que cursam com hipergastrinemia endógena, como a gastrite atrófica e a gastrite autoimune, nos quais a contribuição do fármaco pode se sobrepor à da doença de base (MASUDA *et al.*, 2025). Por fim, praticamente todos os dados clínicos provêm de populações do Leste Asiático, com elevada prevalência de infecção pelo *H. pylori* e de atrofia gástrica, e diferenças interétnicas na resposta da gastrina à vonoprazana já foram descritas, com concentrações cerca de duas vezes maiores em japoneses do que em britânicos (CHOI *et al.*, 2025), o que limita a extrapolação desse perfil para a população brasileira.

2.5.5. Recomendações de monitoramento endoscópico

Nenhum dos estudos incluídos propôs protocolo específico de vigilância endoscópica para usuários crônicos de PCAB, e não há, até o momento, diretrizes próprias para essa classe. Na ausência de evidência direta, a conduta tem sido extrapolada das recomendações para o manejo dos pólipos gástricos, tradicionalmente aplicadas aos usuários de IBP, que orientam a

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

caracterização histológica das lesões e a individualização da conduta conforme o tipo, o tamanho e o número de pólipos (GODDARD *et al.*, 2010). A análise dos estudos incluídos permite, contudo, identificar algumas particularidades relevantes para essa extrapolação.

Em primeiro lugar, a regressão das lesões após a suspensão ou a substituição do PCAB foi um achado recorrente: os pólipos hiperplásicos e os PGF regrediram em 10 meses após a troca da vonoprazana por famotidina (IWAMURO; SHIRAHA; OKADA, 2022), e o enantema da mucosa desapareceu entre dois e cinco meses após a substituição por esomeprazol (KUBO *et al.*, 2021). Isso sugere que, diante de pólipos volumosos ou numerosos, a revisão da terapia antissecretora, seja por suspensão, redução de dose ou troca por agente de menor potência, pode ser a primeira medida, seguida de reavaliação endoscópica após intervalo compatível com a regressão observada, de alguns meses. Essa proposta constitui hipótese clínica formulada a partir de evidência limitada, e não recomendação consolidada ou diretriz validada. Os próprios autores recomendam considerar a suspensão da vonoprazana em pacientes com pólipos hiperplásicos ou de glândulas fúndicas volumosos, em razão do potencial risco de sangramento (IWAMURO; SHIRAHA; OKADA, 2022).

Em segundo lugar, a persistência ou o crescimento das lesões após a retirada do fármaco pode justificar investigação adicional. O caso de Masuda *et al.* (2025) demonstra que a dosagem de gastrina sérica, de pepsinogênios e de anticorpos anticélulas parietais, associada à biópsia do corpo e do antro, pode revelar gastrite autoimune subjacente, cuja hipergastrinemia endógena mantém o estímulo proliferativo independentemente do PCAB. Do mesmo modo, a pesquisa e a erradicação do *H. pylori* são etapas relevantes na abordagem dos pólipos hiperplásicos, dos quais a infecção é a principal causa (IWAMURO; SHIRAHA; OKADA, 2022).

Em terceiro lugar, nem toda alteração da mucosa associada aos PCAB exige intervenção. Shinozaki *et al.* (2022) consideraram o enantema da mucosa uma alteração de natureza inflamatória, provavelmente sem potencial pré-maligno, que não justifica a suspensão do antissecretor, exceto quando for fonte de sangramento. Além disso, no seguimento de cinco anos do estudo VISION, não foram observadas neoplasias malignas nem tumores neuroendócrinos gástricos entre os usuários de vonoprazana, apesar da hipergastrinemia (DAVIS; GYAWALI, 2025). Assim, a vigilância endoscópica desses pacientes poderia buscar o equilíbrio entre a identificação de lesões clinicamente relevantes, como pólipos hiperplásicos volumosos com risco de sangramento, e a prevenção de intervenções desnecessárias sobre achados benignos.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

2.5.6. Implicações clínicas e prescrição racional de PCAB

Diante da crescente adoção dos PCAB na prática clínica — inclusive como alternativa terapêutica em pacientes com resposta inadequada aos IBP —, a escassez de evidências robustas sobre seus efeitos na mucosa gástrica em uso prolongado reforça a necessidade de cautela na extrapolação automática do conhecimento sobre IBP para essa nova classe farmacológica, o que sustenta a prescrição racional e a reavaliação periódica da indicação terapêutica.

Os estudos incluídos convergem na recomendação de que os PCAB sejam prescritos na menor dose e pelo menor tempo necessários ao controle clínico. Lee, Jung e Lee (2025) demonstraram que a redução da dose padrão para meia dose na fase de manutenção diminuiu os níveis de gastrina e recomendaram o uso da menor dose eficaz no tratamento prolongado da doença do refluxo gastroesofágico, tanto com IBP quanto com PCAB. Choi *et al.* (2025), igualmente, enfatizam a prescrição em dose e duração apropriadas, diante dos riscos potenciais da supressão ácida prolongada.

A prescrição racional também implica reconhecer as situações em que os PCAB oferecem vantagem clínica demonstrada, como a cicatrização da esofagite erosiva de graus avançados, a esofagite refratária aos IBP e a erradicação do *H. pylori*, e aquelas em que não há superioridade em relação aos IBP (DAVIS; GYAWALI, 2025). No ensaio de Shibata *et al.* (2025), por exemplo, a vonoprazana não foi superior ao esomeprazol na prevenção do sangramento tardio após ESD em usuários de antitrombóticos, e os autores concluíram não haver necessidade de substituir o IBP pela vonoprazana nos usuários habituais de IBP. Nesses contextos, a escolha do PCAB deve ponderar a ausência de benefício adicional frente à incerteza sobre sua segurança em longo prazo.

Por fim, sinais de segurança ainda preliminares recomendam cautela em determinados grupos. Davis e Gyawali (2025) mencionam estudo populacional japonês que associou o uso de PCAB após a erradicação do *H. pylori* a maior risco de câncer gástrico em comparação aos antagonistas H2 (*hazard ratio* 1,92), achado semelhante ao já descrito para os IBP, e ressaltam que a bula da vonoprazana inclui advertências análogas às dos IBP, entre elas a ocorrência de PGF. Embora tais dados não estabeleçam causalidade, reforçam a importância da reavaliação periódica da indicação, da desprescrição quando possível e da atenção aos pacientes em uso prolongado, especialmente àqueles com antecedente de infecção pelo *H. pylori* ou com atrofia gástrica.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

2.5.7. Associação, causalidade e farmacovigilância

A interpretação dos achados desta revisão exige distinguir associação estatística, causalidade farmacológica e sinal de farmacovigilância. Os dados disponíveis descrevem a coocorrência entre o uso de PCAB e pólipos gástricos em relatos de caso e em um estudo transversal, mas não permitem afirmar que o fármaco seja a causa das lesões. Na farmacovigilância, relatos e séries de casos funcionam como geradores de hipótese e de sinais de segurança, e não como medida de risco; a confirmação de um sinal depende de delineamentos com grupo comparador e temporalidade definida, preferencialmente estudos de coorte de novos usuários, nos quais os pacientes são acompanhados desde o início do tratamento, o que reduz o viés decorrente da exposição prévia a outros antissecretores. Estudos de segurança pós-comercialização, com seguimento endoscópico e histológico, também são relevantes para essa finalidade.

O uso prévio de IBP constitui importante fator de confusão, como ilustra o caso de 13 anos de omeprazol anteriores à vonoprazana (IWAMURO; SHIRAHA; OKADA, 2022). A ausência de definição padronizada de “uso crônico” agrava essa limitação: o estudo transversal exigiu ao menos um ano de uso contínuo (SHINOZAKI *et al.*, 2022), os ensaios clínicos avaliaram oito e 24 semanas (SHIBATA *et al.*, 2025; LEE; JUNG; LEE, 2025), e os relatos descreveram exposições de um a 30 meses (KUBO *et al.*, 2021). Soma-se a isso a heterogeneidade entre as moléculas da classe: os dados sobre gastrina diferem entre vonoprazana e tegoprazana (LEE; JUNG; LEE, 2025), de modo que os achados de um fármaco não devem ser extrapolados automaticamente a todos os PCAB.

Por fim, a validade externa dos dados é limitada. As evidências provêm quase integralmente do Japão e da Coreia do Sul, populações com elevada prevalência de infecção pelo *H. pylori* e de atrofia gástrica, e diferenças interétnicas na resposta da gastrina à vonoprazana já foram descritas (CHOI *et al.*, 2025). Assim, a extrapolação para populações ocidentais, incluindo a brasileira, deve ser cautelosa, e estudos conduzidos nessas populações são necessários para estimar o risco real.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão integrativa permitiu sistematizar as evidências disponíveis sobre a associação entre o uso crônico de bloqueadores competitivos de potássio e o desenvolvimento de pólipos gástricos. Os resultados indicam que o principal mecanismo fisiopatológico proposto é o mesmo descrito para os IBP, a hipergastrinemia compensatória, com efeito trófico sobre a

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

mucosa oxíntica, somada à hiperplasia foveolar e à inflamação da mucosa, e que os pólipos observados em usuários de PCAB são dos mesmos tipos descritos para os IBP: pólipos de glândulas fúndicas e pólipos hiperplásicos. Nesse sentido, os achados sobre os PCAB convergem com o conhecimento acumulado sobre os IBP, e não há, até o momento, evidência de que a maior potência antissecretora dos PCAB se traduza em maior risco de pólipos.

Contudo, as evidências são escassas e predominantemente derivadas de desenhos de menor nível hierárquico. Dos oito estudos incluídos, apenas dois avaliaram diretamente os pólipos gástricos, um estudo transversal retrospectivo e um relato de caso, e os demais forneceram dados indiretos, provenientes de relatos e séries de casos, de ensaios clínicos de curta duração, de um modelo animal e de uma revisão narrativa. Observou-se, ainda, heterogeneidade relevante entre os fármacos da classe: em parte dos estudos disponíveis, a vonoprazana associou-se a níveis mais elevados de gastrina que os IBP, ao passo que a tegoprazana não demonstrou esse efeito, o que desaconselha generalizações para toda a classe.

Entre as limitações desta revisão, destacam-se o reduzido número de estudos elegíveis, a concentração das publicações no Japão e na Coreia do Sul, a ausência de estudos recuperados nas bases LILACS e SciELO, a inclusão de estudos com delineamentos heterogêneos e de difícil comparação e avaliados por instrumentos distintos de qualidade metodológica, a restrição a textos completos disponíveis em português, inglês ou espanhol, e a presença de fatores de confusão não controlados, como a infecção pelo *H. pylori*, a gastrite atrófica ou autoimune e o uso prévio de IBP. Tais limitações, inerentes ao estágio ainda inicial da produção científica sobre o tema, impedem conclusões sobre causalidade e sobre a magnitude do risco.

Ressalta-se, portanto, a necessidade de estudos prospectivos, preferencialmente coortes com avaliação endoscópica e histológica seriada, maior tempo de seguimento, amostras representativas de populações ocidentais, incluindo a brasileira, comparação direta com usuários de IBP e entre diferentes PCAB, e controle adequado dos fatores de confusão, capazes de estimar o risco real de pólipos e sua relação com a dose e a duração do tratamento.

Para a prática clínica, os achados sustentam a prescrição racional dos PCAB, com uso prolongado reservado às indicações de benefício demonstrado, na menor dose eficaz e pelo menor tempo necessário para obtenção do efeito terapêutico, e com reavaliação periódica da indicação. Nos pacientes em uso crônico que apresentem pólipos à endoscopia, os achados sugerem a pertinência de considerar a caracterização histológica das lesões, a pesquisa do *H. pylori* e, quando pertinente, de gastrite autoimune, bem como a suspensão, a redução de dose

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

ou a substituição do fármaco, diante da possibilidade de regressão das lesões após a retirada do estímulo antissecretor, conforme a avaliação clínica individual e na ausência de protocolo validado.

REFERÊNCIAS

BAETHGE, C.; GOLDBECK-WOOD, S.; MERTENS, S. SANRA: a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Research Integrity and Peer Review*, v. 4, art. 5, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s41073-019-0064-8.

CHOI, H. S. *et al.* Long-term effects of potassium-competitive acid blockers and proton pump inhibitors on gastrin, gastric emptying rate, and small intestinal microbiota in rats. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, v. 31, n. 3, p. 384-395, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.5056/jnm25024.

DAVIS, T. A.; GYAWALI, C. P. Potassium-competitive acid blockers. *Current Opinion in Gastroenterology*, v. 41, n. 6, p. 389-398, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000001127.

GODDARD, A. F. *et al.* The management of gastric polyps. *Gut*, v. 59, n. 9, p. 1270-1276, 2010. Disponível em: https://doi.org/10.1136/gut.2009.182089.

HOOIJMANS, C. R. *et al.* SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC Medical Research Methodology*, v. 14, art. 43, 2014. Disponível em: https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-43.

IWAMURO, M.; SHIRAHA, H.; OKADA, H. Gastric polyps' regression after potassium-competitive acid blocker cessation. *Journal of General and Family Medicine*, v. 23, n. 5, p. 358-359, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1002/jgf2.552.

IWAMURO, M. *et al.* Vonoprazan-associated mucosal redness: a report of two cases. *Cureus*, v. 16, n. 10, e71325, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.7759/cureus.71325.

KUBO, K. *et al.* Vonoprazan-associated gastric mucosal redness in non-*Helicobacter pylori*-infected and *Helicobacter pylori*-eradicated stomach. *Case Reports in Gastroenterology*, v. 15, n. 2, p. 751-758, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1159/000518292.

KUBO, K.; KIMURA, N.; KATO, M. Potassium-competitive acid blocker-associated gastric mucosal lesions. *Clinical Endoscopy*, v. 57, n. 4, p. 417-423, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.5946/ce.2023.279.

LEE, K. J.; JUNG, D. H.; LEE, O. Y. The effect of tegoprazan on serum gastrin levels and the development of hypergastrinemia in the maintenance treatment for gastroesophageal reflux disease: comparison to lansoprazole. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, v. 31, n. 4, p. 527-533, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.5056/jnm25104.

MASUDA, N. *et al.* Revealing autoimmune gastritis: polypoid nodule scar development after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *DEN Open*, v. 5, n. 1, e70094, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.1002/deo2.70094.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

MOOLA, S. *et al.* Chapter 7: systematic reviews of etiology and risk. In: AROMATARIS, E.; MUNN, Z. (ed.). *JBI manual for evidence synthesis*. Adelaide: JBI, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-08.

MUNN, Z. *et al.* Methodological quality of case series studies: an introduction to the JBI critical appraisal tool. *JBI Evidence Synthesis*, v. 18, n. 10, p. 2127-2133, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.11124/JBISRIR-D-19-00099.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, v. 372, art. n71, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1136/bmj.n71.

SACHS, G.; SHIN, J. M.; HOWDEN, C. W. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 23, supl. 2, p. 2-8, 2006. Disponível em: https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02943.x.

SHIBATA, H. *et al.* Vonoprazan or proton pump inhibitor for gastric endoscopic submucosal dissection in patients taking antithrombotic agents. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 40, n. 8, p. 1890-1898, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.1111/jgh.17027.

SHINOZAKI, S. *et al.* The effect of proton pump inhibitors and vonoprazan on the development of ‘gastric mucosal redness’. *Biomedical Reports*, v. 16, n. 6, art. 51, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.3892/br.2022.1534.

SHINOZAKI, S. *et al.* Endoscopic findings and outcomes of gastric mucosal changes relating to potassium-competitive acid blocker and proton pump inhibitor therapy. *DEN Open*, v. 5, n. 1, e400, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.1002/deo2.400.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134.

STERNE, J. A. C. *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, v. 366, art. l4898, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1136/bmj.l4898.

TRAN-DUY, A.; SPAETGENS, B.; HOES, A. W. Use of proton pump inhibitors and risks of fundic gland polyps and gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 14, n. 12, p. 1706-1719.e5, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.05.018.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.