Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação — REASE

OPEN ACCESS

doi.org/10.51891/rease.v12i11.33496

DISBIOSE ASSOCIADA AO USO DE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS: ORALIZAÇÃO INTESTINAL E MODULAÇÃO DA MICROBIOTA

DYSBIOSIS ASSOCIATED WITH PROTON PUMP INHIBITOR USE: GUT ORALIZATION AND MICROBIOTA MODULATION

DISBIOSIS ASOCIADA AL USO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES: ORALIZACIÓN INTESTINAL Y MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA

Fernanda Cybelle Xavier[1]
Sabrina da Costa Silva[2]
Beatriz Brito Ferreira Fonseca de Souza[3]
Caio Fernando Martins Ferreira[4]

RESUMO: Esta revisão integrativa reuniu 20 estudos publicados entre 2016 e 2025 para analisar a associação entre o uso de inibidores da bomba de prótons (IBPs), alterações da microbiota gastrointestinal, oralização intestinal, repercussões clínicas e estratégias de modulação. Os resultados apontaram alterações na composição microbiana associadas aos IBPs, incluindo aumento de táxons orais no trato gastrointestinal e modificações em bactérias relacionadas à homeostase e à produção de ácidos graxos de cadeia curta. A diversidade microbiana apresentou resultados heterogêneos. Estudos específicos identificaram evidências de transmissão de cepas orais ao intestino e estimativas de replicação bacteriana durante o uso desses medicamentos. Entretanto, esses achados não são generalizáveis, e a detecção de material genético oral nas fezes não confirma, isoladamente, a viabilidade ou colonização persistente dos microrganismos. As repercussões clínicas permanecem parcialmente esclarecidas, e probióticos e simbióticos apresentam evidências preliminares. Conclui-se que a oralização intestinal contribui para compreender as alterações associadas aos IBPs, mas não comprova doença. Sua modulação requer estudos clínicos sobre eficácia e segurança. Reforça-se o uso racional desses medicamentos.

Palavras-chave: Inibidores da bomba de prótons. Microbiota intestinal. Oralização intestinal. Disbiose. Modulação da microbiota.

ABSTRACT: This integrative review included 20 studies published between 2016 and 2025 to analyze the association between proton pump inhibitor (PPI) use, changes in the gastrointestinal microbiota, intestinal oralization, clinical repercussions, and modulation strategies. The results indicated changes in microbial composition associated with PPIs, including an increase in oral taxa in the gastrointestinal tract and alterations in bacteria related to homeostasis and short-chain fatty acid production. Microbial diversity showed heterogeneous results. Specific studies identified evidence of transmission of oral strains to the intestine and estimates of bacterial replication during the use of these medications. However, these findings cannot be generalized, and the detection of oral genetic material in feces does not, by itself, confirm microbial viability or persistent colonization. Clinical repercussions remain partially understood, and probiotics and synbiotics present preliminary evidence. It is concluded that

[1] Graduanda em Farmácia. Universidade Potiguar (UnP), Natal, Rio Grande do Norte, Brasil.
[2] Graduanda em Farmácia. Universidade Potiguar (UnP), Natal, Rio Grande do Norte, Brasil.
[3] Graduanda em Farmácia. Universidade Potiguar (UnP), Natal, Rio Grande do Norte, Brasil.
[4] Orientador. Especialista em Farmácia Clínica e Prescrição Farmacêutica (ICTQ, 2020) e em Gestão e Docência no Ensino Superior, Médio e Técnico (FSV, 2020). Universidade Potiguar (UnP), Natal, Rio Grande do Norte, Brasil.

intestinal oralization contributes to understanding changes associated with PPIs but does not establish disease. Its modulation requires clinical studies addressing efficacy and safety. The importance of the rational use of these medications is emphasized.

Keywords: Proton pump inhibitors. Gut microbiota. Intestinal oralization. Dysbiosis. Microbiota modulation.

RESUMEN: Esta revisión integradora reunió 20 estudios publicados entre 2016 y 2025 para analizar la asociación entre el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP), las alteraciones de la microbiota gastrointestinal, la oralización intestinal, las repercusiones clínicas y las estrategias de modulación. Los resultados señalaron alteraciones en la composición microbiana asociadas a los IBP, incluido el aumento de taxones orales en el tracto gastrointestinal y modificaciones en bacterias relacionadas con la homeostasis y la producción de ácidos grasos de cadena corta. La diversidad microbiana presentó resultados heterogéneos. Estudios específicos identificaron evidencias de transmisión de cepas orales al intestino y estimaciones de replicación bacteriana durante el uso de estos medicamentos. Sin embargo, estos hallazgos no son generalizables, y la detección de material genético oral en las heces no confirma, por sí sola, la viabilidad ni la colonización persistente de los microorganismos. Las repercusiones clínicas siguen siendo parcialmente esclarecidas, y los probióticos y simbióticos presentan evidencias preliminares. Se concluye que la oralización intestinal contribuye a comprender las alteraciones asociadas a los IBP, pero no demuestra enfermedad. Su modulación requiere estudios clínicos sobre eficacia y seguridad. Se refuerza la importancia del uso racional de estos medicamentos.

Palabras clave: Inhibidores de la bomba de protones. Microbiota intestinal. Oralización intestinal. Disbiosis. Modulación de la microbiota.

1 INTRODUÇÃO

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) são medicamentos amplamente utilizados no tratamento de doenças relacionadas à secreção ácida gástrica, especialmente a doença do refluxo gastroesofágico e úlcera péptica. Seu principal mecanismo de ação consiste na inibição da H^+/K^+-ATPase presente nas células parietais gástricas, reduzindo a secreção de ácido clorídrico e, consequentemente, elevando o pH gástrico (ZHANG X, et al., 2024; KIECKA A e SZCZEPANIK M, 2023).

Além de suas funções digestivas, o ácido gástrico desempenha um papel importante na defesa do organismo contra microrganismos ingeridos. A elevação do pH gástrico durante o uso de IBPs pode reduzir essa barreira fisiológica, favorecendo a sobrevivência de microrganismos que seriam parcialmente inibidos pelas condições ácidas do estômago. Nesse contexto, a supressão ácida pode favorecer a passagem de microrganismos de origem oral pelo trato gastrointestinal. Evidências clínicas e experimentais apontam que o uso de IBPs está associado a alterações na composição da microbiota intestinal (IMHANN F, et al., 2016; JACKSON MA, et al., 2016; REVELES KR, et al., 2018; ZHANG J, et al., 2023).

Diante disso, estudos recentes têm investigado o fenômeno da oralização intestinal, caracterizado pela maior representação de microrganismos típicos da cavidade oral na microbiota intestinal, que pode ser identificada pela presença e pelo aumento de sua abundância relativa nesse ambiente. Esse fenômeno se distingue da translocação bacteriana, que corresponde à passagem de microrganismos através da barreira intestinal para locais extraintestinais, como a corrente sanguínea. Estudos que investigaram a microbiota intestinal durante a supressão da secreção ácida gástrica identificaram alterações compatíveis com a oralização intestinal, sugerindo que a elevação do pH gástrico pode favorecer a sobrevivência e a passagem desses microrganismos pelo estômago até o intestino (HORVATH A, et al., 2019; ZHU J, et al., 2024; ZHANG X, et al., 2024).

A literatura aponta que as alterações da microbiota associadas ao uso de IBPs podem envolver modificações na abundância de diferentes grupos bacterianos, na diversidade microbiana e no potencial funcional metabólico da comunidade intestinal. Entretanto, os resultados não são uniformes entre os estudos, o que pode refletir diferenças nos desenhos metodológicos, na duração do tratamento, nas condições clínicas dos participantes, no uso concomitante de medicamentos e em outras características individuais. Assim, essas alterações devem ser interpretadas considerando a complexidade da microbiota intestinal e a possível influência de fatores de confusão (ZHANG J, et al., 2023; FOSSMARK R e OLAISEN M, 2024; REVELES KR, et al., 2018).

A relevância desse fenômeno está relacionada às possíveis repercussões das alterações da microbiota intestinal para a saúde do hospedeiro. Estudos apontam associações entre o uso de IBPs, alterações na composição da microbiota e maior risco de determinadas complicações infecciosas. Contudo, embora estudos observacionais contribuam para identificar essas associações, seus resultados não permitem, isoladamente, estabelecer uma relação causal direta entre o uso de IBPs, as alterações microbianas e suas possíveis repercussões clínicas (IMHANN F, et al., 2016; JACKSON MA, et al., 2016; HORVATH A, et al., 2019; FOSSMARK R e OLAISEN M, 2024).

Nesse cenário, a modulação da microbiota intestinal, incluindo o uso de probióticos e outras estratégias investigadas na literatura, surge como uma possibilidade de intervenção a ser explorada. Estudos experimentais e clínicos preliminares investigam os efeitos dessas intervenções sobre a composição da microbiota e outros parâmetros relacionados à saúde intestinal durante o uso de IBPs. Entretanto, as diferenças entre os modelos experimentais, as

intervenções avaliadas e os desfechos analisados limitam a generalização dos resultados e não permitem estabelecer a eficácia dessas estratégias para todas as alterações associadas à oralização intestinal (HORVATH A, et al., 2020; KIECKA A e SZCZEPANIK M, 2023; DUYSBURGH C, et al., 2023).

Assim, este estudo busca responder à seguinte questão: quais são as evidências científicas sobre a associação entre o uso de inibidores da bomba de prótons e as alterações da microbiota gastrointestinal, com ênfase na oralização intestinal, em suas possíveis repercussões e nas estratégias de modulação investigadas nesse contexto?

O objetivo deste estudo é analisar as evidências científicas sobre as alterações da microbiota gastrointestinal associadas ao uso de IBPs, enfatizando a oralização intestinal, suas possíveis repercussões e estratégias de modulação investigadas na literatura.

2 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa e caráter descritivo, desenvolvida com o objetivo de reunir e analisar evidências científicas sobre a disbiose intestinal associada ao uso de inibidores da bomba de prótons (IBPs), com ênfase na oralização da microbiota intestinal e nas possibilidades de modulação desse ecossistema. O planejamento e a estruturação da pesquisa bibliográfica ocorreram entre agosto e outubro de 2026, com execução das estratégias de busca apresentadas a seguir em 30 de outubro de 2026, na base de dados PubMed. Foram consideradas elegíveis publicações de 2015 a 2026, distinguindo-se o período de realização da pesquisa do recorte temporal das publicações.

As estratégias foram estruturadas com descritores controlados do Medical Subject Headings (MeSH) e termos livres em inglês, combinados pelos operadores booleanos AND e OR. O bloco referente aos medicamentos (“Proton Pump Inhibitors”[MeSH] OR “proton pump inhibitor” OR “proton pump inhibitors” OR PPI) foi usado como base, combinado com termos relacionados às alterações da microbiota intestinal, à interação entre as microbiotas oral e intestinal, às estratégias de modulação microbiana, aos efeitos experimentais dos IBPs, à supressão da acidez gástrica e ao supercrescimento bacteriano do intestino delgado por meio do operador booleano AND.

Para investigar as alterações da microbiota intestinal, o bloco referente aos IBPs foi associado à expressão (“Gastrointestinal Microbiome”[MeSH] OR “gut microbiota” OR “gut microbiome” OR “intestinal microbiota”) AND (dysbiosis OR composition OR diversity OR

alterations). A interação entre as microbiotas oral e intestinal foi pesquisada com ("oral microbiota" OR "oral microbiome" OR oralization OR "oral-gut axis" OR "oral-gut transmission") AND ("gut microbiota" OR "gut microbiome" OR gastrointestinal microbiota). Para as possibilidades de modulação, empregou-se ("Probiotics"[MeSH] OR probiotics OR synbiotics OR "microbiota restoration" OR "microbiome modulation") AND ("gut microbiota" OR "gut microbiome" OR dysbiosis).

Os efeitos experimentais foram investigados mediante a associação do bloco dos IBPs com ("gastrointestinal microbiota" OR "gut microbiota" OR "intestinal microbiota") AND (experimental OR intervention OR "clinical trial" OR "small intestinal injury" OR "intestinal damage"). A supressão da acidez gástrica foi pesquisada com (hypochlorhydria OR "gastric acid suppression" OR "gastric pH" OR "reduced gastric acidity") AND ("gastric microbiota" OR "gastric microbiome" OR "gastrointestinal microbiota"). Para o supercrescimento bacteriano do intestino delgado, utilizaram-se ("Small Intestinal Bacterial Overgrowth" OR SIBO OR "small bowel bacterial overgrowth") AND (risk OR duration OR treatment OR association), também associados ao bloco referente aos medicamentos.

As seis estratégias recuperaram, respectivamente, 415, 19, 98, 272, 7 e 106 registros antes da aplicação dos filtros. Após a delimitação por idioma inglês, disponibilidade gratuita do texto completo e período de publicação, permaneceram, respectivamente, 280, 15, 66, 186, 4 e 44 registros. Esses quantitativos correspondem aos resultados de cada estratégia e não representam, necessariamente, publicações distintas, pois uma mesma publicação pode ter sido recuperada em mais de uma busca.

Foram considerados elegíveis estudos observacionais, intervenções em seres humanos, estudos experimentais, artigos de revisão e correspondências científicas com dados originais, desde que atendessem aos filtros estabelecidos e apresentassem relação com o objetivo da revisão. Publicações que não contemplavam esses requisitos não foram incluídas. A seleção considerou, através da leitura dos títulos e resumos, a pertinência temática e o atendimento aos critérios de elegibilidade, seguida da consulta e do exame dos textos completos, durante a triagem, os registros repetidos foram reconhecidos e não contabilizados novamente, evitando a duplicidade na seleção dos estudos. O conjunto final informado foi composto por 20 publicações, todas publicadas entre 2016 e 2025, distribuídas entre alterações da microbiota intestinal associadas aos IBPs (n = 11), oralização e interação entre microbiotas (n = 2), estratégias de

modulação (n = 3), efeitos experimentais (n = 2), supressão da acidez gástrica (n = 1) e supercrescimento bacteriano do intestino delgado (n = 1).

A inteligência artificial, por meio da ferramenta Claude (Anthropic, modelo Claude Sonnet 5.5), foi utilizada em outubro de 2026 exclusivamente como recurso de apoio ao refinamento e à organização das estratégias de busca bibliográfica, as quais foram posteriormente verificadas, avaliadas e validadas integralmente antes de sua aplicação. A avaliação da pertinência das publicações, a triagem mediante a leitura dos títulos e resumos, as decisões de inclusão, a leitura dos textos completos e a interpretação dos resultados foram conduzidas sem delegação dessas etapas à ferramenta.

As informações foram organizadas em planilha contendo identificação do estudo, título, ano de publicação, idioma, autoria, principais aspectos abordados, endereço eletrônico e base de dados. A análise foi conduzida de maneira descritiva e temática, considerando as alterações da microbiota associadas ao uso de IBPs, os mecanismos envolvidos na oralização intestinal e as possibilidades de modulação microbiana. A síntese distinguiu as contribuições dos diferentes delineamentos, considerando suas características e limitações na interpretação dos achados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Caracterização das publicações

A síntese apresenta 20 publicações de 2016 a 2025, com diferentes delineamentos e formatos. Há um ensaio randomizado de comparação entre IBP e antagonista H2, outras intervenções prospectivas antes e depois da exposição, estudos observacionais, revisões com e sem metanálise e modelos ex vivo e animal. Correspondência científica constitui formato editorial, não um delineamento independente. Essa distinção evita classificar o estudo piloto aberto de Horvath A, et al. (2020) como randomizado e impede equiparar amostras de revisões a novas populações de participantes (**Quadro 1**).

Quadro 1 – Caracterização das 20 publicações apresentadas na revisão integrativa

Autor e ano	Natureza e método	População ou modelo	Exposição ou intervenção	Principais achados e limites
Zhu J, et al. (2024)	Ensaio randomizado, longitudinal	49 adultos saudáveis que concluíram o estudo; 56 inicialmente randomizados	Omeprazol 20 mg/dia (23) ou famotidina 20 mg/dia (26), sete dias; saliva e fezes por shotgun	Maior transmissão oral–intestinal e crescimento estimado de espécies orais com omeprazol. AUROC 0,924 para classificar exposição ao IBP; não representa teste clínico de doença.

Autor e ano	Natureza e método	População ou modelo	Exposição ou intervenção	Principais achados e limites
Koo SH, et al. (2019)	Intervenção prospectiva antes/depois	34 voluntários saudáveis de diferentes grupos étnicos	Omeprazol 20 mg/dia por sete dias; coletas basal, dia 7 e dia 14	Aumento de OTUs observadas (p = 0,018), Streptococcus vestibularis e Veillonella dispar; sem alteração uniforme de Shannon. Algumas mudanças retornaram ao basal após retirada.
Horvath A, et al. (2020)	Piloto aberto, antes/depois, sem grupo paralelo randomizado	49 iniciaram; 36 concluíram; IBP por pelo menos seis meses	Simbiótico com 12 cepas e matriz prebiótica, 4 g/dia, três meses; seguimento sem intervenção por três meses	Zonulina fecal elevada reduziu em subgrupo (−46,3 ng/mg; p < 0,001); redução global de calprotectina não significativa (p = 0,2). Houve mudanças em Stomatobaculum e qualidade de vida; sem comprovação controlada de benefício clínico.
Horvath A, et al. (2019)	Observacional comparativo com seguimento de três anos	90 pessoas com cirrose: 50 usuários e 40 não usuários, pareados por propensão	IBP e biomarcadores fecais/séricos; avaliação prognóstica	Enriquecimento de Veillonella parvula, Streptococcus salivarius e Streptococcus parasanguinis; associações com calprotectina, zonulina, escores MELD/Child-Pugh e prognóstico. Não demonstra causalidade nem permite extrapolar mortalidade para usuários sem cirrose.
Takagi T, et al. (2018)	Caso-controle pareado por idade e sexo	36 usuários por mais de um ano e 36 controles	Exposição crônica a IBP; análise fecal	Diferenças de diversidade beta (PERMANOVA não ponderada p < 0,02; ponderada p < 0,01); redução de oito gêneros, incluindo Faecalibacterium, e aumento de cinco, incluindo Streptococcus, Actinomyces e Granulicatella.
Bruno G, et al. (2019)	Revisão narrativa topográfica	Literatura sobre segmentos do trato gastrointestinal	Supressão ácida e alterações microbianas	Organiza achados em esôfago, estômago, intestino e fezes e discute associações com SIBO e infecções. Fonte secundária, sem nova amostra clínica.
Kiecka A e Szczepanik M (2023)	Revisão narrativa mecanística	Literatura in vivo e in vitro	Barreira ácida, muco e imunomodulação	Discute mecanismos, AGCC e hipóteses de modulação por probióticos/prebióticos. Não estabelece uma intervenção universal eficaz.
Duysburgh C, et al. (2023)	Modelo dinâmico ex vivo Triple-M-SHIME	Inóculo fecal humano enriquecido em Enterobacteriaceae, em sistema experimental	Omeprazol 14 mg/dia no modelo, isolado ou com Bacillus clausii (6×10^9 UFC/dia), em regimes preventivo e curativo	Atenuação de Streptococcus bovis, preservação de Prevotella denticola. e aumento de butirato. Doses são condições do sistema, não

Autor e ano	Natureza e método	População ou modelo	Exposição ou intervenção	Principais achados e limites
				posologia humana validada.
Tanigawa et al. (2021)	Modelo experimental in vivo	Camundongos C57BL/6 expostos a indometacina	Indometacina 10 mg/kg e omeprazol 140 mg/kg; rebamipida e transferência de microbiota	Omeprazol agravou lesão do intestino delgado no modelo com AINE. Microbiota modulada por rebamipida elevou L. murinus e atenuou lesões; não valida uso preventivo em humanos.
Simakachorn L, et al. (2021)	Prospectivo pediátrico antes/depois	20 crianças e adolescentes, um mês a 18 anos	IBP por quatro a oito semanas	Sem alteração significativa da diversidade alfa global (451 vs. 453 categorias; p = 0,94). Resultados de subgrupos são exploratórios.
Parsons BN, et al. (2017)	Comparativo de mucosa gástrica	Biópsias humanas em diferentes estados de hipocloridria	IBP, gastrites atróficas autoimune e por Helicobacter pylori e controles	Perfis microbianos diferiram segundo a condição; aumento relativo de Streptococcus entre os achados. Etiologia da hipocloridria influencia a comparação.
Reveles KR, et al. (2018)	Intervenção antes/depois publicada como correspondência	24 idosos saudáveis, média de 71,4 anos	Omeprazol 20 mg/dia por 14 dias	Sem diferença significativa de OTUs (485 ± 84,3 vs. 496 ± 88,7; p = 0,32) ou Shannon (3,86 ± 0,27 vs. 3,92 ± 0,31; p = 0,46); alterações taxonômicas, incluindo Streptococcaceae e Bifidobacteriaceae.
Khurmatullina AR, et al. (2025)	Revisão sistemática e metanálise	29 estudos; 3.682 usuários e 2.907 controles	Associação entre IBP e SIBO por teste respiratório ou cultura de aspirado	Prevalência agrupada 36,8% (IC95% 29,7–44,3%) vs. 19,9%; OR 2,143 (IC95% 1,446–3,175), I^2 77,61%. Meta-regressão de duração: coeficiente 4,265; não é previsão de aumento mensal individual.
Zhang X, et al. (2024)	Revisão narrativa	Literatura humana e animal	Supressão ácida e eixo oral–intestinal	Discute mecanismos e associações com doenças digestivas. Não demonstra causalidade de neoplasias ou doença inflamatória intestinal pela oralização.
Fossmark R e Olaisen M (2024)	Revisão sistemática de estudos intervencionais, sem metanálise própria	13 estudos; 316 participantes expostos a IBP	Sequenciamento de amostras gastrointestinais em intervenções	Enriquecimento de táxons orais em diferentes estudos. Não demonstra mapeamento uniforme do intestino delgado; distingue amostras fecais de mucosa colônica.
Imhann F, et al. (2016)	Observacional transversal em três coortes	1.815 participantes de LifeLines-DEEP e coortes de DII/SII; 211 usuários de IBP	Uso vs. não uso; microbiota fecal	Associação com menor diversidade e alteração de aproximadamente 20% dos táxons avaliados; enriquecimento de Rothia e Streptococcus e redução de Ruminococcaceae. Total reúne três coortes, não apenas LifeLines-DEEP.

Autor e ano	Natureza e método	População ou modelo	Exposição ou intervenção	Principais achados e limites
Jackson MA, et al. (2016)	Observacional em coorte de gêmeos	1.827 participantes TwinsUK	Uso de IBP e outras exposições	Associação com alterações composicionais e aumento de bactérias orais. Controlar o confundimento não transforma o estudo em ensaio causal.
Hojo M, et al. (2018)	Intervenção prospectiva antes/depois	20 pessoas com esofagite de refluxo	IBP por oito semanas; RT-qPCR em fezes e sangue	Aumento de contagens fecais de Streptococcus e Lactobacillus. Detecção sanguínea 22% vs. 28%, sem diferença significativa; não demonstra aumento de bacteremia viável.
Zhang J, et al. (2023)	Reanálise integrada de dados 16S e aprendizado de máquina	Quatro conjuntos de dados; 292 amostras	Usuários de IBP e controles; reprocessamento de amplicons	Menor Shannon e alterações em Ruminococcaceae/Lachnospiraceae; AUROC de 0,748–0,879 para exposição. A classificação de uso não equivale a prognóstico clínico.
Shi YC, et al. (2019)	Comparativo em DRGE	Pacientes com e sem IBP e controles	Exposição curta/prolongada; biópsias gástricas e fezes	Menor diversidade alfa gástrica e alterações composicionais, incluindo Streptococcaceae e Veillonellaceae; resultados dependem do local de coleta.

Fonte: Elaborado pelos autores (2026), com base nos estudos incluídos na revisão.

Nota: AGCC: ácidos graxos de cadeia curta; OTU: unidade taxonômica operacional; SIBO: supercrescimento bacteriano do intestino delgado; AINE: anti-inflamatório não esteroidal; DRGE: doença do refluxo gastroesofágico.

As publicações distribuem-se entre 2016–2019 (dez), 2020–2021 (três) e 2023–2025 (sete). As populações incluem adultos saudáveis, idosos, crianças e pessoas com cirrose ou DRGE. Modelos ex vivo e animais contribuem para a plausibilidade mecanística, mas não constituem novas evidências clínicas de eficácia. Revisões podem incorporar estudos primários também apresentados neste quadro; seus participantes não devem ser novamente somados.

A diversidade de delineamentos permite examinar composição microbiana, supressão ácida, oralização, repercussões e modulação. A interpretação considera a população, o tipo de amostra, o método de análise e o grau de controle sobre os confundidores.

3.2 Alterações da acidez e do trato gastrointestinal superior

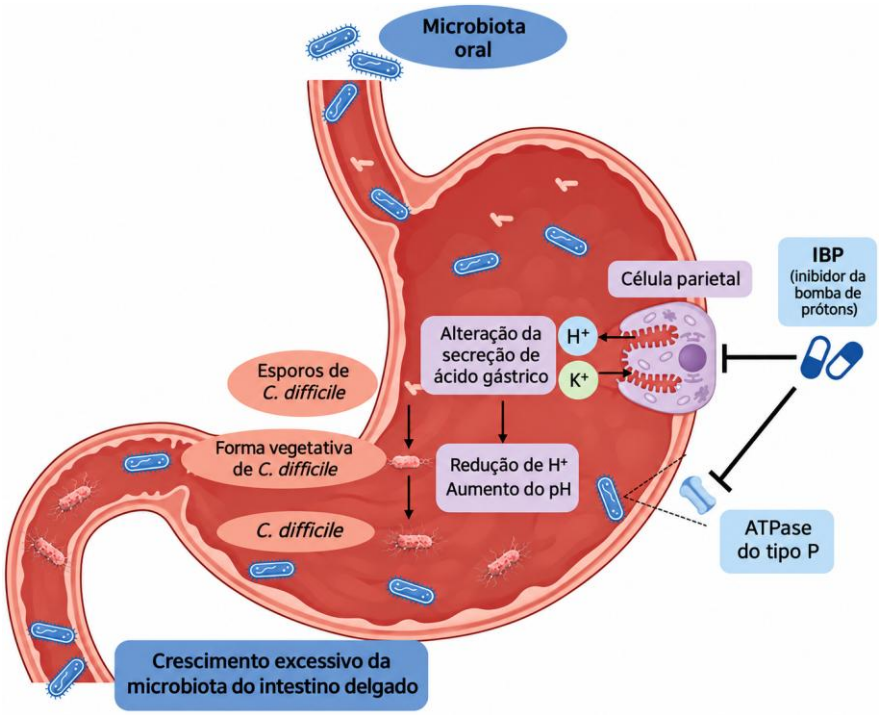
Estudos que buscaram avaliar a mucosa gástrica e o fluido luminal através de biópsias endoscópicas relatam que a elevação do pH gástrico devido à inibição da H+/K+-ATPase esteve associada a alterações na microbiota residente do estômago e do esôfago (PARSONS BN, et al.,

2017; SHI YC, et al., 2019). Foram observadas alterações taxonômicas na mucosa gástrica em usuários de IBP. Com aumento relativo na abundância de bactérias não-Helicobacter, em destaque as famílias *Streptococcaceae*, *Micrococcaceae* e o gênero *Streptococcus* (PARSONS BN, et al., 2017; SHI YC, et al., 2019).

Parsons BN, et al. (2017) registraram que a composição do microbioma na mucosa gástrica de usuários de IBP é estatisticamente distinta daquela encontrada em pacientes normoclorídricos ou com hipocloridria de origem autoimune ou secundária à infecção por *H. pylori*. Além disso, revisões topográficas em indivíduos submetidos à supressão ácida relataram alterações na biomassa e na composição taxonômica no esôfago e no intestino delgado proximal (BRUNO G, et al., 2019; FOSSMARK R e OLAISEN M, 2024).

A acidificação gástrica fisiológica constitui uma importante barreira de proteção contra a passagem de micro-organismos que são ingeridos através da saliva e alimentos (BRUNO G, et al., 2019; KIECKA A e SZCZEPANIK M, 2023; FOSSMARK R e OLAISEN M, 2024; ZHANG X, et al., 2024). O uso dos IBPs, apesar de seu importante efeito terapêutico, promove uma inibição farmacológica desta barreira, elevando o pH intragástrico, deste modo, modificando as condições às quais estes micro-organismos são expostos.

Figura 1 – Impacto dos inibidores da bomba de prótons na microbiota gastrointestinal



Fonte: Adaptado de LIANG et al. (2024), sob licença CC BY-NC 4.0.

Conforme ilustrado na Figura 1, a supressão farmacológica da secreção ácida pode modificar o ambiente gástrico e favorecer a sobrevivência de formas esporuladas e vegetativas de *Clostridioides difficile*, além de contribuir para alterações no crescimento microbiano ao longo do trato gastrointestinal, incluindo o possível supercrescimento bacteriano no intestino delgado. A representação também evidencia a relação entre a inibição da H^+/K^+-ATPase, a redução da secreção de íons hidrogênio e a elevação do pH gástrico, mecanismos que ajudam a compreender como o uso de IBPs pode interferir no equilíbrio microbiano gastrointestinal (Liang Y, et al., 2024).

O ensaio clínico randomizado de Zhu J, et al. (2024) trouxe evidências experimentais relevantes, demonstrando através de sequenciamento metagenômico shotgun no nível de cepa (strain-level) que 20 mg por dia de omeprazol, durante 7 dias, em voluntários saudáveis esteve associado a uma estimativa de transmissão saliva-fezes significativamente superior à observada com a famotidina (antagonista H2RA). Foram observadas também maiores estimativas de replicação em amostras fecais (Peak-to-Trough Ratio - PTR) de espécies de origem oral como Fusobacterium nucleatum e Streptococcus anginosus, no grupo que estava fazendo uso do omeprazol.

O resultado indicou menor magnitude de alteração observada com a famotidina, sendo compatível com a relação entre a supressão da acidez e a maior passagem de microrganismos de origem oral para o intestino distal (ZHU J, et al., 2024). Contudo, é crucial destacar que os achados de Zhu J, et al. (2024) derivam de 49 voluntários, todos jovens e saudáveis, os quais foram acompanhados por apenas 7 dias, por isso, não é possível considerar como uma demonstração geral de que os IBPs causam necessariamente disbiose clinicamente relevante para qualquer perfil de paciente, em quaisquer condições.

A razão peak-to-trough (PTR) estima atividade de replicação a partir da cobertura genômica; não é medida direta de colonização persistente ou de lesão intestinal. A AUROC do classificador de exposição não deve ser interpretada como acurácia de diagnóstico de disbiose ou de previsão de infecção. Esses limites são relevantes para a tradução do resultado metagenômico para a prática clínica (ZHU J, et al., 2024).

3.3 Alterações microbianas

Análises de amplicons do gene 16S rRNA e de metagenômica shotgun em amostras fecais relatam variações na composição taxonômica e nos índices de diversidade microbiana ao

comparar indivíduos expostos e não expostos aos IBPs. As alterações descritas nos estudos, organizadas por segmento do trato gastrointestinal, estão sintetizadas no **Quadro 2**.

Quadro 2 – Alterações microbianas por local de amostragem e limites da comparação

Amostra ou contexto	Táxons com aumento relatado	Táxons com redução relatada	Interpretação e limites
Estômago: biópsias ou fluido	Streptococcaceae, Streptococcus e, em estudos específicos, Micrococcaceae/Actinomycetaceae	Prevotellaceae, Porphyromonas e Comamonadaceae em fontes específicas	Alterações alfa/beta dependem da condição e do estudo; achados esofágicos não devem ser atribuídos automaticamente ao estômago.
Intestino delgado: SIBO em humanos	Aumento de carga bacteriana em alguns testes de aspirado; testes respiratórios não identificam táxons	Não há perfil universal de depleção definido	SIBO é um desfecho distinto de diversidade. A metanálise não demonstra por si só a composição do microbioma do intestino delgado.
Intestino delgado: modelo murino	Alterações conforme exposição a AINE, IBP e rebamipida	Lactobacillus murinus no contexto experimental descrito	Resultado de Tanigawa et al. (2021); não equivale a aspirado humano e não deve ser transposto como assinatura clínica.
Fezes: aproximação do conteúdo intestinal distal	Streptococcus, Rothia, Veillonella, Actinomyces e Granulicatella em diferentes estudos	Faecalibacterium e famílias Ruminococcaceae, Lachnospiraceae e Bifidobacteriaceae em parte das fontes	Amostra fecal não mede diretamente mucosa colônica. Ausência de diferença global de diversidade não exclui alteração de táxons; padrões não são universais.

Fonte: Elaborado pelos autores (2026), com base nos estudos incluídos na revisão.

Nota: Síntese crítica das publicações apresentadas. Os táxons não foram necessariamente medidos em uma mesma população, técnica ou compartimento.

Estudos observacionais de base populacional de grande porte (três coortes holandesas, n = 1.815; TwinsUK, n = 1.827) e a meta-análise de Zhang J, et al. (2023) identificaram associação entre o uso de IBP e menor diversidade alfa (índice de Shannon), acompanhada de menor abundância de bactérias pertencentes às famílias *Ruminococcaceae* e *Lachnospiraceae* (IMHANN F, et al., 2016; JACKSON MA, et al., 2016; ZHANG J, et al., 2023). Takagi T, et al. (2018) registraram diminuição estatisticamente significativa na abundância do gênero *Faecalibacterium* em indivíduos que utilizaram IBP por período superior a 1 ano.

Em contrapartida, a carta científica de Reveles KR, et al. (2018), avaliando 24 idosos saudáveis tratados com omeprazol (20 mg/dia) por 14 dias, não registrou alterações significativas na riqueza de OTUs (485 ± 84,3 vs. 496 ± 88,7; p = 0,32) ou no índice de Shannon (3,86 ± 0,27 vs. 3,92 ± 0,31; p = 0,46). De forma semelhante, o ensaio de Koo SH, et al. (2019) em 34 voluntários saudáveis observou aumento na riqueza de espécies no Dia 7 (p = 0,018), sem alteração na diversidade global de Shannon, ocorrendo o retorno aos níveis basais no Dia 14 (washout). No estudo pediátrico de Simakachorn L, et al. (2021), a administração de IBP por 4

a 8 semanas em 20 crianças não alterou significativamente a diversidade alfa global (451 vs. 453 categorias taxonômicas; p = 0,94).

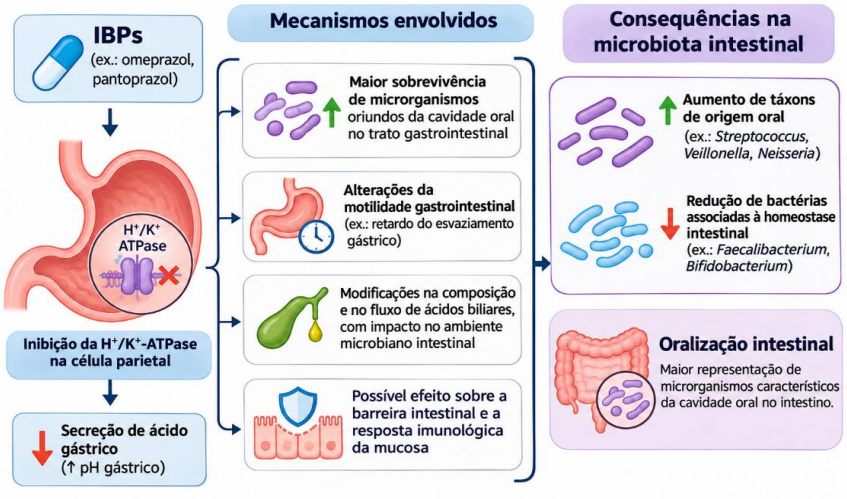
A divergência entre os resultados de diversidade alfa pode estar relacionada às diferenças na duração da exposição, no tamanho amostral, nas populações avaliadas e nas metodologias empregadas. Estudos de curta duração apresentaram alterações específicas na riqueza ou na composição microbiana sem necessariamente apresentar redução global da diversidade, enquanto estudos observacionais envolvendo exposição prolongada identificaram associações com menor diversidade e alterações em grupos bacterianos específicos.

Riqueza, índice de Shannon e diversidade beta respondem a perguntas distintas. Riqueza expressa número de unidades identificadas; Shannon também incorpora distribuição de abundâncias; diversidade beta compara a estrutura entre amostras. OTUs e categorias taxonômicas não são contagens equivalentes de espécies. Uma alteração relativa tampouco demonstra aumento da carga absoluta, porque os dados de sequenciamento são composicionais.

3.4 Evidências de oralização intestinal

A evidência de origem oral depende do método: detecção de táxons, comparação de saliva e fezes, resolução de cepas e estimativas de crescimento fornecem graus diferentes de sustentação. Esses resultados não devem ser confundidos com passagem através da barreira intestinal.

Figura 2 – Principais mecanismos pelos quais os inibidores da bomba de prótons modulam a microbiota intestinal e favorecem a oralização intestinal



Fonte: Elaborado pelos autores, com base em Hu et al. (2025).

A Figura 2 apresenta uma representação esquemática dos mecanismos pelos quais os inibidores da bomba de prótons podem modificar a microbiota gastrointestinal. No painel A, observa-se que a inibição da secreção ácida gástrica pelos IBPs eleva o pH gástrico, reduzindo a barreira natural contra microrganismos ingeridos e favorecendo a sobrevivência e a passagem de bactérias de origem oral até o intestino. O esquema também destaca possíveis alterações nos níveis de gastrina e na disponibilidade de eletrólitos, além da inibição de bactérias simbióticas e de *H. pylori*. Nos painéis B e C, são ilustradas as interações entre a microbiota intestinal e as camadas de muco, comparando a organização microbiana em condições distintas e destacando alterações associadas à exposição aos IBPs, como o aumento de microrganismos de origem oral e de bactérias potencialmente patogênicas, a redução de grupos bacterianos produtores de butirato e mudanças na produção de metabólitos, incluindo os ácidos graxos de cadeia curta.

A revisão sistemática de Fossmark R e Olaisen M (2024), que reuniu 13 estudos intervencionais, identificou aumento de táxons de origem oral em diferentes estudos, principalmente em amostras fecais e gástricas, envolvendo os grupos *Streptococcaceae*, *Streptococcus*, *Veillonellaceae*, *Veillonella* e *Haemophilus*. No ensaio clínico randomizado de Zhu J, et al. (2024), a análise metagenômica shotgun demonstrou que uso de omeprazol (20 mg/dia por 7 dias) aumentou transmissão de cepas salivares para o cólon e elevou a estimativa de replicação bacteriana, avaliada pela razão Peak-to-Trough Ratio (PTR) de *Fusobacterium nucleatum* e *Streptococcus anginosus*. De forma complementar, Hojo M, et al. (2018), por meio de RT-qPCR quantitativa, registraram um aumento significativo na contagem absoluta de células fecais de *Streptococcus* spp. em pacientes tratados por 8 semanas.

A interpretação destes estudos exige, portanto, diferenciar rigorosamente os conceitos biológicos empregados. As alterações na microbiota consistem em modificações estatisticamente detectáveis na abundância relativa ou estrutura taxonômica, e não equivalem de forma isolada a uma condição patológica ou prejuízo funcional permanente ao paciente (REVELES KR, et al., 2018; KOO SH, et al., 2019).

A detecção fecal de táxons de origem oral corresponde à identificação, por sequenciamento do gene 16S rRNA, de sequências de DNA de gêneros tipicamente bucais, como *Streptococcus*, *Rothia* e *Veillonella*, em amostras fecais (IMHANN F, et al., 2016; JACKSON MA, et al., 2016). Trata-se de uma evidência composicional, que demonstra a presença de material genético, mas não permite distinguir se as bactérias estão viáveis e se multiplicam no intestino ou se apenas transitam passivamente pelo tubo digestivo.

No contexto dos estudos analisados, a evidência mais forte de oralização pode envolver a presença de microrganismos originários da cavidade oral no intestino, acompanhada de evidências de transmissão e replicação. A caracterização desse fenômeno em nível de cepa pode ser realizada por meio de metodologias metagenômicas que permitem avaliar a identidade das cepas e a dinâmica de crescimento bacteriano, estimada pela razão Peak-to-Trough Ratio (PTR), conforme demonstrado por Zhu J, et al. (2024).

A translocação bacteriana, no entanto, caracteriza-se pela passagem dos microrganismos ou de seus componentes estruturais através da barreira intestinal para compartimentos além do lúmen, podendo alcançar tecidos ou a circulação sistêmica (HOJO M, et al., 2018; HORVATH A, et al., 2019). Esse fenômeno não deve ser confundido com a oralização intestinal, que ocorre no ambiente luminal ou na superfície da mucosa intestinal, enquanto a translocação bacteriana envolve a passagem através desta barreira.

A detecção de DNA de Streptococcus no sangue por RT-qPCR, descrita por Hojo M, et al. (2018), constitui um marcador indireto e preliminar, uma vez que não foi observada diferença estatisticamente significativa na taxa de detecção sanguínea antes e após o uso de IBP (22% vs. 28%; p = NS). Em pacientes com cirrose, Horvath A, et al. (2019) identificaram associações entre bactérias de origem oral, marcadores relacionados à integridade da barreira intestinal e parâmetros de gravidade clínica.

3.5 Repercussões e condições associadas

Os estudos incluídos indicam que usuários de IBPs tendem a apresentar diferenças na composição microbiana em comparação aos grupos de referência, com mais microrganismos de origem oral distribuídos pelo trato digestivo. Ao longo das pesquisas, foram relatados microrganismos dos gêneros *Streptococcus*, *Veillonella*, *Rothia* e *Actinomyces*, cuja presença no intestino pode indicar oralização intestinal. Esse processo está relacionado à redução da barreira ácida gástrica, que tende a facilitar a sobrevivência desses microrganismos e sua passagem pelo trato gastrointestinal. Além das alterações taxonômicas, alguns estudos apontam redução de grupos como *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae* e *Bifidobacteriaceae*, mas os resultados variam e não é possível afirmar que os IBPs reduzam esses grupos de forma uniforme ou que diminuam a diversidade microbiana global. É relatada também associação com o supercrescimento bacteriano intestinal, especialmente em determinados grupos de pacientes.

Essas alterações podem apresentar implicações para o equilíbrio ecológico intestinal e para funções relacionadas à integridade da barreira intestinal, à resposta imunológica e à produção de metabólitos microbianos. No entanto, a interpretação desses achados deve levar em conta que a associação entre uso de IBPs e as alterações da microbiota não comprova, isoladamente, uma relação causal com manifestações clínicas específicas.

Khurmatullina AR, et al. (2025) encontraram associação com SIBO (OR 2,143; IC95% 1,446–3,175), com heterogeneidade elevada. A prevalência agrupada de 36,8% em usuários e 19,9% em controles pertence às populações estudadas e aos métodos diagnósticos utilizados, não a todos os usuários de IBP. O coeficiente de 4,265 da meta-regressão de duração é uma associação entre estudos; não deve ser convertido em previsão de aumento mensal do risco de uma pessoa. Testes respiratórios e cultura de aspirado apresentam diferenças e não devem ser equiparados a sequenciamento da microbiota.

Associações prognósticas em pessoas com cirrose também exigem interpretação restrita à população e ao modelo estatístico. Marcadores microbianos associados à gravidade não demonstram que interromper o IBP ou modificar um táxon reduza mortalidade. A indicação do medicamento, a doença de base e os tratamentos concomitantes podem influenciar simultaneamente exposição e desfechos (HORVATH A, et al., 2019).

3.6 Estratégias de modulação da microbiota

As estratégias de modulação da microbiota constituem uma perspectiva relevante diante das alterações microbianas associadas ao uso de IBPs. Entre as intervenções investigadas, destacam-se o emprego de probióticos e simbióticos, bem como abordagens experimentais destinadas a modificar a composição microbiana e favorecer funções metabólicas relacionadas à homeostase intestinal.

Horvath A, et al. (2020) investigaram, em estudo aberto antes/depois sem controle paralelo randomizado, uma intervenção simbiótica composta por 12 cepas microbianas associadas a um prebiótico, administrada durante três meses. Os resultados incluíram redução de zonulina fecal em um subgrupo de participantes com valores inicialmente elevados, alterações na abundância de *Stomatobaculum* e melhora da qualidade de vida, sugerindo um possível benefício da intervenção em parâmetros relacionados à saúde intestinal. A redução global de calprotectina não foi estatisticamente significativa (p = 0,2), e a ausência de controle

paralelo limita a atribuição causal das mudanças. Os achados necessitam de confirmação em ensaios controlados.

Em outra abordagem, Duysburgh C, et al. (2023) avaliaram, em modelo ex vivo, os efeitos de *Bacillus clausii* sobre a composição microbiana e a produção de metabólitos, observando atenuação de *Streptococcus bovis*, preservação de *Prevotella denticola* e aumento de butirato. Já Tanigawa T, et al. (2021) investigaram mecanismos de modulação microbiana em modelo animal, contribuindo para a compreensão de possíveis intervenções sobre a microbiota e suas repercussões intestinais.

Apesar dos resultados promissores, as evidências disponíveis ainda não permitem estabelecer uma estratégia de modulação universalmente eficaz para prevenir ou reverter as alterações associadas aos IBPs. Dessa forma, são necessários estudos clínicos que avaliem a eficácia, a segurança, a duração adequada das intervenções e seus efeitos sobre desfechos clínicos relevantes. Contudo, o uso racional dos IBPs permanece importante, considerando a indicação terapêutica, a dose e o tempo de tratamento.

Zonulina fecal é um marcador indireto e não comprova, isoladamente, recuperação de permeabilidade ou prevenção de infecções. A melhora da qualidade de vida em estudo aberto pode refletir múltiplos fatores. Resultados de modelos ex vivo e murinos não estabelecem dose ou duração de probióticos, simbióticos ou rebamipida para usuários humanos de IBP. O benefício deve ser demonstrado para o produto, a cepa ou associação e a população efetivamente investigados.

A revisão da indicação, da dose e do tempo de exposição constitui parte do uso racional, sem que uma associação microbiológica justifique a suspensão automática de um tratamento necessário. Estratégias de modulação não devem servir para manter uma prescrição sem indicação, nem para substituir a avaliação clínica. Ainda faltam comparações controladas de eficácia, segurança e desfechos clínicos relevantes.

3.7 Limitações e lacunas

A interpretação dos resultados deste estudo tem limitações devido à heterogeneidade metodológica, às diferenças entre populações investigadas e à diversidade de métodos para caracterizar a microbiota gastrointestinal. Dentre os estudos, alguns identificaram alterações significativas na diversidade e na abundância relativa de certos grupos bacterianos, enquanto outros não identificaram diferenças estatisticamente significativas, especialmente em

intervenções breves. Essas variações dificultam a comparação dos resultados e limitam as conclusões generalizáveis.

Outro problema consiste na dificuldade de estabelecer uma relação causal entre o uso de IBPs, a oralização intestinal e as possíveis consequências clínicas. Fatores como doenças preexistentes, hábitos alimentares, exposição a antibióticos e duração do tratamento podem atuar como variáveis de confusão. Devido às limitações identificadas nas evidências de estratégias de modulação, uma parte dessas demonstrações provém de estudos-piloto, modelos ex vivo e experimentos em animais, restringindo sua extrapolação direta para a prática clínica.

Diante dessa limitação, buscam-se pesquisas longitudinais e estudos clínicos controlados com protocolos padronizados para avaliação da composição e diversidade microbiana, bem como investigações que relacionem alterações taxonômicas a consequências clínicas, esclareçam a influência da dose e do tempo de exposição aos IBPs e avaliem a eficácia e a segurança das estratégias de modulação. O preenchimento dessa lacuna poderá contribuir para uma compreensão mais consistente da oralização intestinal e para o desenvolvimento de abordagens individualizadas para tratamento da microbiota gastrointestinal.

Esta revisão apresenta limitações que devem ser consideradas na interpretação dos achados. A busca foi realizada em uma única base de dados (PubMed), o que pode ter deixado de fora estudos indexados exclusivamente em outras bases. Além disso, foram incluídos apenas artigos com texto completo disponível gratuitamente, o que pode ter restringido a identificação de publicações relevantes de acesso restrito. A inclusão de diferentes delineamentos, como ensaios clínicos, estudos observacionais, revisões e meta-análises, sem avaliação formal do risco de viés ou verificação sistemática de possível sobreposição entre os estudos primários e as revisões que os contemplam, constitui outra limitação. Essa sobreposição pode conferir peso excessivo a determinados achados e influenciar a interpretação da consistência das evidências. Por esses motivos, os resultados devem ser compreendidos como um panorama da literatura identificada, e não como uma síntese exaustiva das evidências disponíveis.

4 CONCLUSÃO

A presente revisão integrativa permitiu analisar as evidências científicas sobre a associação entre o uso de inibidores da bomba de prótons (IBPs) e as alterações da microbiota gastrointestinal, com ênfase na oralização intestinal, em suas possíveis repercussões e nas estratégias de modulação investigadas. Os estudos analisados indicaram que a supressão da

secreção ácida gástrica pode estar associada a modificações na composição e na diversidade microbiana, incluindo o aumento da representação de microrganismos característicos da cavidade oral no trato gastrointestinal inferior. Esse fenômeno, denominado oralização intestinal, apresenta evidências experimentais que sugerem a participação da elevação do pH gástrico na sobrevivência e na passagem desses microrganismos até o intestino.

Além disso, foram identificadas alterações na abundância de grupos bacterianos relacionados à homeostase intestinal, incluindo reduções em determinados táxons associados à produção de ácidos graxos de cadeia curta. Embora esses achados possam indicar modificações no equilíbrio ecológico intestinal, os resultados não foram uniformes entre os estudos, e as possíveis repercussões sobre a integridade da barreira intestinal, a resposta imunológica e os desfechos clínicos ainda não estão completamente esclarecidas. Dessa forma, a associação entre o uso de IBPs e as alterações microbianas deve ser interpretada considerando as características das populações estudadas, a duração do tratamento e a influência de possíveis fatores de confusão.

Quanto às estratégias de modulação da microbiota, os estudos envolvendo probióticos, simbióticos e outras abordagens experimentais apresentaram resultados promissores, mas ainda insuficientes para estabelecer intervenções universalmente eficazes na prevenção ou reversão das alterações associadas aos IBPs. A heterogeneidade metodológica, o número limitado de participantes em algumas pesquisas e a presença de evidências provenientes de modelos experimentais restringem a generalização desses resultados e reforçam a necessidade de ensaios clínicos controlados, com protocolos padronizados e avaliação de desfechos clínicos relevantes.

Conclui-se que a oralização intestinal constitui um aspecto relevante para a compreensão das alterações da microbiota gastrointestinal associadas ao uso de IBPs, embora sua importância clínica e suas consequências em longo prazo ainda necessitem de maior esclarecimento. Nesse contexto, o uso racional desses medicamentos, considerando a indicação terapêutica, a dose e a duração do tratamento, permanece fundamental. O avanço das pesquisas sobre os mecanismos envolvidos na oralização intestinal e sobre a eficácia e a segurança das estratégias de modulação poderá contribuir para uma compreensão mais abrangente dessas alterações e para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas fundamentadas em evidências científicas.

REFERÊNCIAS

BRUNO G, et al. Proton pump inhibitors and dysbiosis: Current knowledge and aspects to be clarified. *World J Gastroenterol*, 2019; 25(22): 2706-2719. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6580352/. Acesso em: 30 out. 2026.

DUYSBURGH C, et al. Investigation of Enterogermina's Protective and Restorative Mechanisms on the Gut Microbiota with PPI, Using SHIME Technology. *Nutrients*, 2023; 15(3): 653. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9920632/. Acesso em: 30 out. 2026.

FOSSMARK R, OLAISEN M. Changes in the Gastrointestinal Microbiota Induced by Proton Pump Inhibitors—A Review of Findings from Experimental Trials. *Microorganisms*, 2024; 12(6): 1110. DOI: 10.3390/microorganisms12061110. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11205704/. Acesso em: 30 out. 2026.

HOJO M, et al. Gut Microbiota Composition Before and After Use of Proton Pump Inhibitors. *Dig Dis Sci*, 2018; 63(11): 2940-2949. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6182435/. Acesso em: 30 out. 2026.

HORVATH A, et al. Biomarkers for oralization during long-term proton pump inhibitor therapy predict survival in cirrhosis. *Sci Rep*, 2019; 9(1): 12000. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6700098/. Acesso em: 30 out. 2026.

HORVATH A, et al. The effects of a multispecies synbiotic on microbiome-related side effects of long-term proton pump inhibitor use: A pilot study. *Sci Rep*, 2020; 10(1): 2723. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7187058/. Acesso em: 30 out. 2026.

HU L, et al. The association of proton pump inhibitors and inflammatory bowel disease from the perspective of gut microbiota perturbation. *npj Biofilms Microbiomes*, 2025; 11(1): 218. DOI: 10.1038/s41522-025-00848-x. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12657901/. Acesso em: 30 out. 2026.

IMHANN F, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut*, 2016; 65(5): 740-748. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4853569/. Acesso em: 30 out. 2026.

JACKSON MA, et al. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. *Gut*, 2016; 65(5): 749-756. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4853574/. Acesso em: 30 out. 2026.

KHURMATULLINA AR, et al. The Duration of Proton Pump Inhibitor Therapy and the Risk of Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*, 2025; 14(13): 4702. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12250812/. Acesso em: 30 out. 2026.

KIECKA A, SZCZEPANIK M. Proton pump inhibitor-induced gut dysbiosis and immunomodulation: current knowledge and potential restoration by probiotics. *Pharmacol Rep*, 2023; 75(4): 791-804. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10159235/. Acesso em: 30 out. 2026.

KOO SH, et al. Effects of proton pump inhibitor on the human gut microbiome profile in multi-ethnic groups in Singapore. *Singapore Med J*, 2019; 60(10): 512-521. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6875812/. Acesso em: 30 out. 2026.

LIANG Y, et al. Effects of proton pump inhibitors on inflammatory bowel disease: An updated review. *World J Gastroenterol*, 2024; 30(21): 2751-2762. DOI: 10.3748/wjg.v30.i21.2751. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11185295/. Acesso em: 30 out. 2026.

PARSONS BN, et al. Comparison of the human gastric microbiota in hypochlorhydric states arising as a result of *Helicobacter pylori*-induced atrophic gastritis, autoimmune atrophic gastritis and proton pump inhibitor use. *PLoS Pathog*, 2017; 13(11): e1006653. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5667734/. Acesso em: 30 out. 2026.

REVELES KR, et al. Proton pump inhibitor use associated with changes in gut microbiota composition. *Gut*, 2018; 67(7): 1369-1370. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5700263/. Acesso em: 30 out. 2026.

SHI YC, et al. Effects of Proton Pump Inhibitors on the Gastrointestinal Microbiota in Gastroesophageal Reflux Disease. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2019; 17(1): 52-63. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6520915/. Acesso em: 30 out. 2026.

SIMAKACHORN L, et al. Gut microbiota characteristics in children after the use of proton pump inhibitors. *Turk J Gastroenterol*, 2021; 32(1): 70-75. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8975470/. Acesso em: 30 out. 2026.

TAKAGI T, et al. The influence of long-term use of proton pump inhibitors on the gut microbiota: an age-sex-matched case-control study. *J Clin Biochem Nutr*, 2018; 62(1): 100-105. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5773837/. Acesso em: 30 out. 2026.

TANIGAWA T, et al. Rebamipide ameliorates indomethacin-induced small intestinal damage and proton pump inhibitor-induced exacerbation of this damage by modulation of small intestinal microbiota. *PLoS One*, 2021; 16(1): e0245995. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7842908/. Acesso em: 30 out. 2026.

ZHANG J, et al. Meta-analysis of the effects of proton pump inhibitors on the human gut microbiota. *BMC Microbiol*, 2023; 23(1): 171. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10278323/. Acesso em: 30 out. 2026.

ZHANG X, et al. Proton Pump Inhibitors and Oral–Gut Microbiota: From Mechanism to Clinical Significance. *Biomedicines*, 2024; 12(10): 2271. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11504961/. Acesso em: 30 out. 2026.

ZHU J, et al. Compared to histamine-2 receptor antagonist, proton pump inhibitor induces stronger oral-to-gut microbial transmission and gut microbiome alterations: a randomised controlled trial. *Gut*, 2024; 73(7): 1087-1097. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11187400/. Acesso em: 30 out. 2026.