

STOMAZINC

A dispepsia, conhecida popularmente como má digestão, acomete milhares de pessoas, seja de forma pontual ou recorrente. Os sintomas mais frequentes são empachamento, eructação, queimação, refluxo, náusea, dores abdominais e sonolência após a refeição. O uso de tabaco e o consumo excessivo de álcool podem agravar ainda mais os sintomas.

As origens desse desconforto são multifatoriais, podem acontecer pelo simples fato de comer depressa e não mastigar os alimentos adequadamente, beber líquidos com a refeição (causando a diluição do suco gástrico e impedindo uma boa digestão), o consumo de alimentos ricos em gorduras, uso indiscriminado de anti-inflamatórios do tipo não-esteroidal (AINE) e até mesmo o estresse. Todos estes fatores podem levar a uma inflamação da mucosa gástrica, conhecida como gastrite.

Quando o indivíduo apresenta apenas sintomas, sem qualquer tipo de alteração laboratorial, endoscópica ou ultrassonográfica, diz-se que a dispepsia é funcional. Se o tratamento é negligenciado, alterações fisiológicas começam a aparecer, como úlceras gástricas, hemorragia, isquemia e câncer, levando o paciente a um quadro de dispepsia orgânica. Este último caso é causa frequente de internação e mortalidade. Há ainda uma classificação especial denominada dispepsia associada ao *Helicobacter pylori*.

Atualmente, o tratamento convencional para dispepsias ocorre através de medicamentos que agem na inibição das enzimas H⁺ e K⁺ ATPase, também chamados de inibidores da bomba de próton, os famosos *prazóis* e, quando na presença de *H. pylori*, são associados também à antibióticos.

Os inibidores da bomba de próton têm efeito quase que imediato, aliviando de forma significativa os sintomas de má digestão. No entanto, estudos mostram que a longo prazo este tipo de terapia ocasiona prejuízos para a saúde, pois reduz 90% da secreção gástrica (ácido clorídrico), gerando hipocloridria ou acloridria, dificultando a digestão dos alimentos. Há dados também que mostram a absorção reduzida de fármacos antifúngicos, como cetoconazol, itraconazol e astronavir, assim como efeito contrário, ou seja, aumento na absorção de medicamentos com ação cardiovascular, como nifedipino e digoxina, além da não conversão de um medicamento na sua forma ativa, como ocorre com o clopidogrel (antiagregante plaquetário). Há também a hipótese de que a menor secreção de ácido clorídrico conduz a uma maior secreção do hormônio gastrina, responsável por estimular a proliferação e crescimento de células e tecidos que, por sua vez, podem levar a hiperplasia e consequente aparecimento de tumores.

Diante deste cenário, para a melhora da saúde gástrica se faz necessário um tratamento integrativo que inclua condutas nutricionais adequadas, assim como controle do estresse, adoção de hábitos saudáveis e o uso de intervenções medicamentosas ou de suplementos alimentares que sejam eficazes sem causar efeitos colaterais.

StomaZinc é um complexo formado pelo mineral zinco e pelo peptídeo L-carnosina (composto pelos aminoácidos β-alanina e histidina) através de uma ligação molecular polimérica. **StomaZinc** é indicado para todos os casos de dispepsia (funcional, orgânica e associada ao *H. Pylori*), devido a sua capacidade de prevenir lesões na mucosa gástrica, promover a cicatrização de úlceras e ainda inibir o crescimento da *H. pylori*. Não provoca interferências no processo digestivo ou na absorção de nutrientes.

O complexo formado por **StomaZinc** é superior à suplementação isolada de zinco ou ainda a uma mistura simples de zinco e carnosina, pois a ligação molecular existente entre o mineral e os aminoácidos do composto permitem a lenta dissociação do zinco no estômago, mantendo-o em contato com a mucosa por mais tempo e com isso aumentando a sua eficácia.

Mecanismo de ação

StomaZinc tem características aderentes e penetráveis, garantindo sua eficácia na proteção da mucosa gástrica e ação cicatrizante. Sua característica molecular polimérica permite a lenta taxa de dissociação do complexo no suco gástrico, proporcionando maior tempo de contato entre **StomaZinc** e a parede do estômago, sendo este fator de extrema importância para sua ação cicatrizante de mucosa. Além disso, a capacidade de adesão de **StomaZinc** à parede do estômago é atribuída às novas ligações químicas formadas entre ele e outras proteínas corporais, principalmente a albumina, conferindo uma característica de ligação bastante forte entre estes nutrientes, o que também contribui para maior tempo de ação do produto no tecido alvo.

- **Atividade anti-inflamatória**

Por se tratar de uma inflamação, a gastrite, mesmo aquela provocada pelo *H. Pylori*, promove a ativação do sistema imunológico através da liberação da citocina Interleucina-8 (IL-8) que, em um estágio agudo, irá promover o recrutamento de neutrófilos para o local para combater a inflamação, mas num estágio crônico, as próprias células de defesa do organismo podem agravar as lesões teciduais, pois o processo de combate à inflamação também gera radicais livres. É através deste mecanismo que são originadas as lesões gástricas e úlceras.

A IL-8 é uma citocina pró-inflamatória que ativa a cascata de inflamação, estimulando TNF- α , outra citocina pró-inflamatória, que por sua vez ativa NF-K β (fator de necrose tumoral) e AP-1 (proteína ativadora 1), promovendo maior produção de IL-8, processo cíclico que caracteriza a inflamação crônica.

StomaZinc é capaz de diminuir a secreção de IL-8 através da inibição dos fatores NF-K β e AP-1, assim como modular a expressão de RNAm de IL-8, ou seja, inibindo a produção de IL-8 pelos monócitos (células de defesa participantes do estágio crônico da inflamação).

- **Atividade antioxidante**

A origem de várias doenças gastroduodenais estão intimamente relacionadas com a presença de radicais livres. É sabido que os radicais livres provocam danos celulares que podem tanto prejudicar o funcionamento adequado das células gástricas como promover sua morte. **StomaZinc** é capaz de promover a cicatrização de lesões gástricas devido a sua ação antioxidante, tornando os radicais livres presentes na lesão mais estáveis e, portanto, mais fáceis de serem eliminados.

Isso é possível, pois o zinco é fundamental para o funcionamento da enzima superóxido dismutase (SOD), presente na membrana celular, que possui ação antioxidante.

- **Atividade antimicrobiana**

Nas gastrites ocasionadas por *H.pylori* há um fator agravante para a erradicação da bactéria, pois o *H.pylori* produz uma enzima chamada urease, que é a responsável por converter ureia em amônia e ácido carbônico e depois em bicarbonato, proporcionando condições favoráveis para o crescimento da bactéria no meio gástrico. A urease é constituída um por íons de níquel, porém, na presença de zinco, ocorre a complexação dos dois minerais inativando a urease e conseqüentemente inibindo o crescimento da *H. pylori*.

- **Atividade cicatrizante**

Outra grande problemática associada à dificuldade de cicatrização de lesões gástricas está associada a uma menor expressão do fator de crescimento *insulin-like 1* (IGF-1), responsável por promover a migração e proliferação celular para o local da lesão, permitindo a reparação tecidual. **StomaZinc** tem a capacidade de aumentar a produção de IGF-1, contribuindo assim para a cicatrização da lesões da mucosa.

Além disso, **StomaZinc** é essencial para a atividade de diversas metaloenzimas (DNA e RNA polimerase), necessárias para a reparação tecidual.

Todas as ações de **StomaZinc** independem de fatores microcirculatórios, neurais e hormonais, pois sua ação ocorre diretamente no estômago através de sua administração via oral.

Dose recomendada

75mg a 150mg ao dia.

Não deve ser colocado em cápsula gastrorresistente.

OBS: Algumas pessoas podem ter sensibilidade à ingestão de suplementos alimentares à base de zinco. Nestes casos, recomenda-se a ingestão de StomaZinc preferencialmente após a refeição.

Ações

- ✓ Cicatrizante;
- ✓ Protetor da mucosa gástrica;
- ✓ Inibe o crescimento do *H. pylori*;
- ✓ Antioxidante;
- ✓ Anti-inflamatória.

Vantagens

- ✓ Lenta dissociação, garantindo sua eficácia;
- ✓ Mais aderente e penetrável na mucosa do estômago;
- ✓ Não causa efeitos colaterais;
- ✓ Baixa toxicidade.

Apresentação

Pó branco ou amarelado, sem odor e sem sabor.

Solubilidade

Insolúvel em água.

Estudos

1. Estudo de eficácia – composição StomaZinc

Estudo realizado com ratos avaliou e comparou o efeito inibitório de úlceras induzidas por estresse através da administração oral de **StomaZinc**, sulfato de zinco ($ZnSO_4$), zinco complexado com outros aminoácidos, L-carnosina de forma isolada ou combinada com outros sais metálicos (K, Na, Ca, Mg), e ainda Cimetidina, reconhecido mundialmente como droga anti-úlcera.

Todos os compostos foram administrados na dosagem de 100 mg/kg, com exceção do composto isolado de L-carnosina que foi administrado na dosagem de 310 mg/kg.

O percentual de inibição da úlcera de **StomaZinc** foi de 96%, representando diferença bastante significativa ($p < 0,001$) quando comparado aos outros compostos de zinco, e superior até mesmo ao efeito inibitório da Cimetidina (76%). De forma isolada, o $ZnSO_4$ apresentou inibição de 13%, enquanto a L-carnosina teve efeito negativo de -2% na inibição da úlcera. Este resultado comprova a superioridade da eficácia de **StomaZinc** no tratamento de úlceras gástricas.

Neste mesmo estudo, avaliou-se também a eficácia de **StomaZinc** comparada a sua versão sintética composta por D-carnosina no lugar da L-carnosina, assim como ao cloridrato de cetraxato (CET), princípio ativo presente em medicamentos anti-úlcera devido ao seu efeito citoprotetor.

Conforme mostrado na tabela abaixo (Tabela 1), o efeito de **StomaZinc** foi significativamente maior que sua versão sintética (D-carnosina) e, quando comparado aos efeitos promovidos pelo medicamento de referência, seu efeito inibitório se mostrou semelhante ou superior de maneira dose-dependente.

Dessa forma, pode-se concluir que a eficácia de **StomaZinc** é atribuída à sua complexação molecular, que garante o transporte adequada do mineral zinco até a lesão.

Tabela 1. Efeitos inibitórios de **StomaZinc**, D-Carnosina e cloridrato de cetraxato (CET) em úlceras gástricas induzidas por HCl-etanol em ratos

Compostos	Dose (mg/kg)	% Inibição
StomaZinc	3	42*
	10	79***
	30	98***
Zinco + D-carnosina	3	-17
	10	-4
	30	34
CET	30	26
	100	77***

*P<0,05

***p<0,001

O estudo também abordou a aplicação clínica do uso de 150mg ao dia de **StomaZinc**. O exame de endoscopia mostrou taxas de cura de 27,3% e 64,5% com 4 e 8 semanas de tratamento, respectivamente. Enquanto os sintomas tiveram melhoria de 61,3% e 72% no mesmo período anteriormente citado.

2. Estudo de eficácia - Cicatrização

Pesquisadores identificaram que indivíduos com artrite reumatoide tinham maior dificuldade de recuperar lesões na mucosa gástrica, devido a uma menor expressão de IGF-1. Por isso, selecionaram ratos machos da espécie agouti escuros, que passaram pelo processo de indução de artrite e após sofreram lesão da mucosa através de cauterização. Depois, os animais foram divididos em 5 grupos de tratamento: Omeprazol (30mg/kg de peso) uma vez ao dia, **StomaZinc** (3, 10 e 30mg/kg de peso) ou rhIGF (células humanas recombinantes de Fator de Crescimento *insulin-like*) (30µg/ kg de peso), sendo que nos grupos **StomaZinc** e rhIGF-1 o tratamento foi administrado duas vezes ao dia. O tratamento de todos os grupos teve duração de 14 dias.

Omeprazol promoveu a cicatrização da úlcera em ratos normais e artríticos, em que a área da lesão ao final do tratamento foi de $1,7 \pm 0,2 \text{ mm}^2$ e $7,2 \pm 0,7 \text{ mm}^2$, respectivamente, ambos os quais foram significativamente menores em comparação aos seus controles que foram de $3,4 \pm 0,7 \text{ mm}^2$ em ratos normais e $11,4 \pm 1,9 \text{ mm}^2$ em ratos artríticos.

Como esperado, os ratos tratados com rhIGF-1 tiveram aceleração do processo de cicatrização em ratos artríticos que finalizaram o tratamento com área da úlcera de $6,2 \pm 0,6 \text{ mm}^2$, que foi significativamente melhor que o seu grupo controle. No entanto, o tratamento com rhIGF-1 não promoveu a cicatrização da mucosa gástrica de ratos normais.

Já o tratamento com **StomaZinc** promoveu a cicatrização das úlceras gástricas em ratos normais e com artrite reumatóide de maneira dose-dependente. Na maior dosagem (30mg/kg de peso) de **StomaZinc**, a área da úlcera ao final do tratamento foi de $1,9 \pm 0,3 \text{ mm}^2$ e $6,2 \pm 0,6 \text{ mm}^2$ em ratos normais e artríticos, respectivamente. Sendo que o efeito benéfico de **StomaZinc** foi mais pronunciado em ratos artríticos, sugerindo uma melhora da cicatrização tardia da úlcera em condições deficientes de IGF-1 através de maior expressão do fator de crescimento.

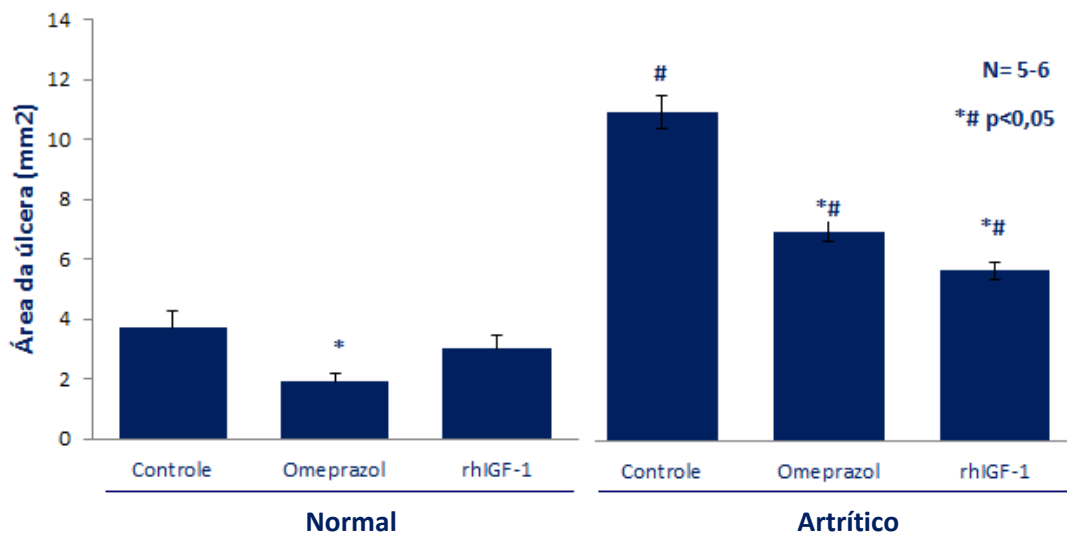


Gráfico 1: Efeitos do Omeprazol e rhIGF-1 sobre a cicatrização de úlceras gástricas de ratos normais e artríticos. Os animais receberam Omeprazol (30 mg/kg) uma vez ao dia e rhIGF-1 (30µg/kg) duas vezes ao dia durante 14 dias. Os dados são apresentados como a média ± SEM de 5 ou 6 ratos. Diferenças estatisticamente significativas usando uma via de análise de variância seguida de teste Dunnett de comparação múltipla em $P < 0,05$; *respectivo controle; #ratos normais.

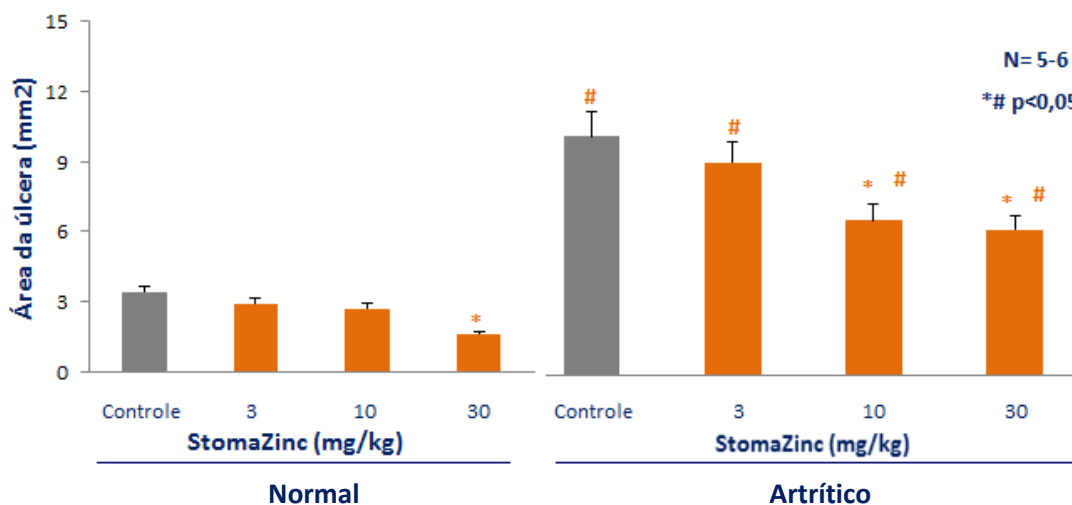


Gráfico 2: Efeitos do **StomaZinc** sobre a cicatrização de úlceras gástricas de ratos normais e artríticos. Os animais receberam **StomaZinc** nas dosagens de 3, 10 e 30 mg/kg, duas vezes ao dia durante 14 dias. Os dados são apresentados como a média ± SEM de 5 ou 6 ratos. Diferenças estatisticamente significativas usando uma via de análise de variância seguida de teste Dunnett de comparação múltipla em $P < 0,05$; *respectivo controle; #ratos normais.

3. Estudo de eficácia – Redução de danos oxidativos

Estudos realizados com ratos de ambos os sexos avaliaram as propriedades antioxidantes de **StomaZinc** sobre danos na mucosa gástrica induzidos por peróxido de hidrogênio (H_2O_2), assim como danos causados pela indução de etanol (EtOH).

Altas concentrações de H_2O_2 e EtOH, provocam danos celulares, elevando a liberação de Cr, que por sua vez causa citotoxicidade, sendo este o parâmetro utilizado no estudo para mensurar o dano celular. A presença de **StomaZinc** impede reações de redução ocasionadas pela proteína citocromo c presente nas mitocôndrias, ou seja, evita os danos oxidativos gerados pelos radicais livres.

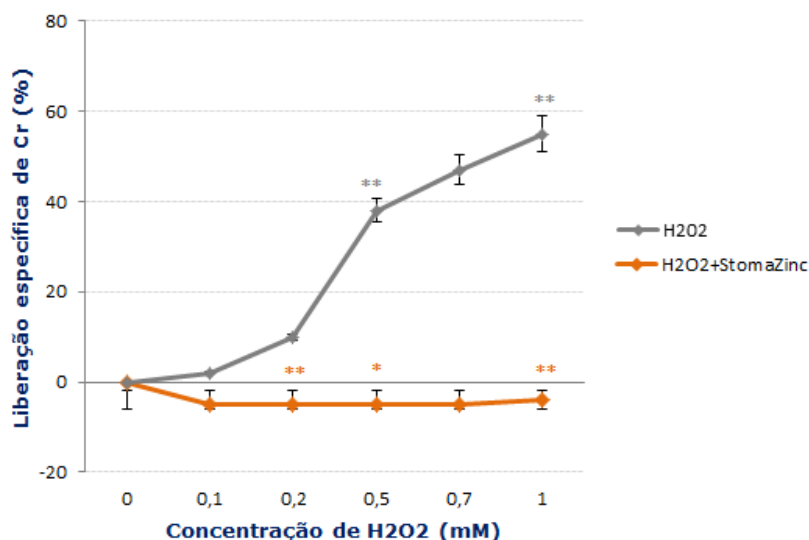


Gráfico 3: Estresse oxidativo mensurado pela liberação de Cr por células que sofreram dano induzido por H_2O_2 de forma dose-dependente e o efeito de **StomaZinc**. As células foram incubadas com concentrações aumentadas de H_2O_2 (0,1-1mM) na ausência ou presença de **StomaZinc** (1nM) por 3h. Valores representam a média \pm s.e. de quadruplicatas. No grupo exposto a H_2O_2 , foi realizada uma análise de variância (ANOVA) em que foi realizado o método Scheffe's em multipla comparação em relação ao valor de controle (0 concentração) (** $p < 0,001$). Valores comparativos mostram diferença significativa no tratamento com **StomaZinc** e sem **StomaZinc** determinados por desemparelhamento Student's teste (* $p < 0,05$ e ** $p < 0,001$).

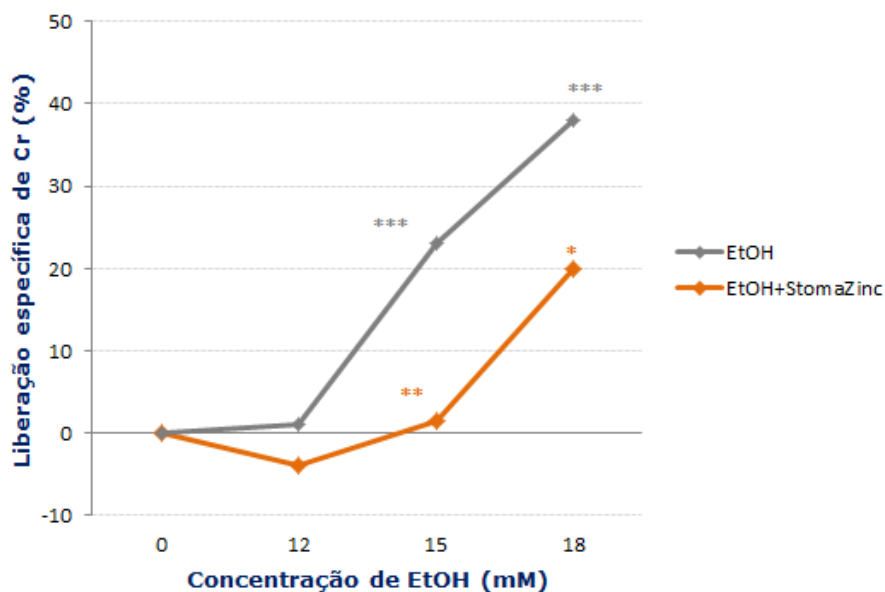


Gráfico 4: Estresse oxidativo mensurado pela liberação de Cr por células que sofreram dano induzido por EtOH de forma dose-dependente e o efeito de **StomaZinc**. As células foram incubadas com concentrações aumentadas de EtOH (12-18%) na ausência ou presença de **StomaZinc** (1nM) por 1h. No grupo exposto a EtOH, foi realizada uma análise de variância (ANOVA) em que foi realizado o método Scheffe's em múltipla comparação em relação ao valor de controle (0 concentração) (** $p < 0,001$). Valores comparativos mostram diferença significativa no tratamento com **StomaZinc** e sem **StomaZinc** determinados por desemparelhamento Student's teste ($*p < 0,05$ e $**p < 0,01$).

4. Estudo de eficácia – Ação anti-inflamatória

A principal quimiocina envolvida em lesões gástricas é a Interleucina-8 (IL-8), regulada principalmente pelo fator de transcrição NF- κ B. Desta forma, o presente estudo buscou avaliar a atividade anti-inflamatória de **StomaZinc** através de análise *in vitro* dos níveis de IL-8 em uma linhagem celular derivada de carcinoma gástrico (MKN28).

As células MKN28 foram incubadas com TNF α e IL-1 β , ambas citocinas envolvidas na ativação de NF- κ B, na ausência ou presença de **StomaZinc** por 16h. A análise consistiu em avaliar os níveis de IL-8 em diferentes concentrações de **StomaZinc** nestes meios, assim como em diferentes concentrações de TNF α e IL-1 β na dosagem de 300nM de **StomaZinc**.

Abaixo, os resultados obtidos na incubação das células MKN28 com TNF α (na concentração de 10ng/ml) em diferentes dosagens de **StomaZinc** (gráfico 5A) e em diferentes concentrações de TNF α (gráfico 5B).

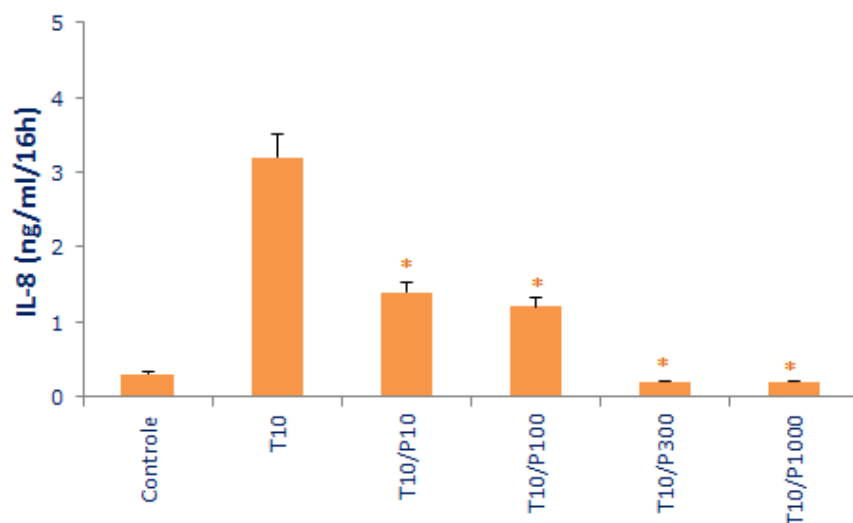
StomaZinc apresentou uma supressão significativa nos níveis de IL-8 nas seguintes dosagens: 10, 100, 300 e 1000nM, em que a redução foi de 57, 60, 96 e 96%, respectivamente, mostrando-se eficaz de forma dose-dependente.

A mudança de cenário, ou seja, a variação de 0,1 a 100 ng/ml na concentração de TNF α , utilizando a dosagem de 300nM de **StomaZinc** também comprovou a eficácia do produto na redução da citocina inflamatória analisada.

Resultados semelhantes, ou seja, redução de IL-8 foram encontrados através da incubação de **StomaZinc** com IL-1 β , também de forma dose-dependente.

Os estudos também mostraram a redução da expressão de mRNA de IL-8. Confirmando a potente ação anti-inflamatória de **StomaZinc**.

5A



5B

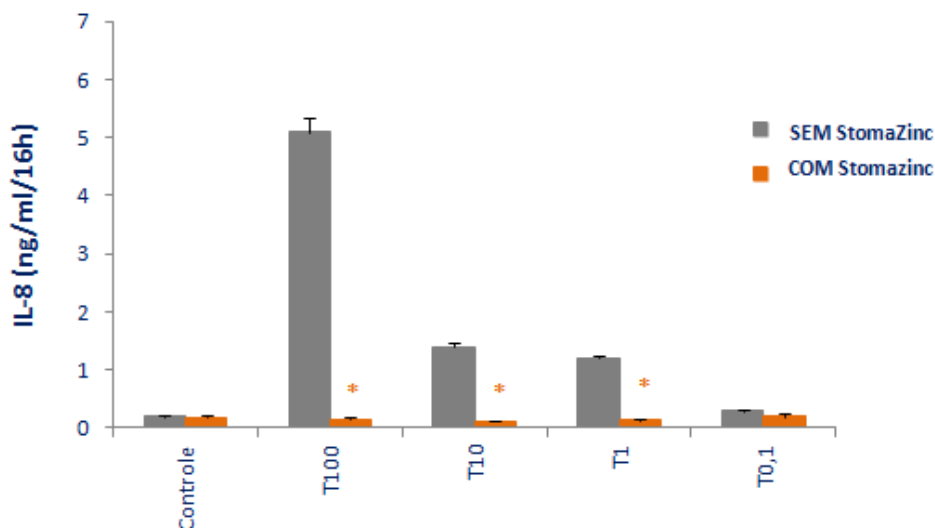


Gráfico 5: Efeito de **StomaZinc** na secreção de IL-8 induzida por TNF- α em linhagem celular derivada de carcinoma gástrico (MKN28). **A - StomaZinc** suprimiu a secreção de IL-8 induzida por TNF- α (10ng/ml) de forma dose-dependente. T10 (TNF- α a 10 ng/ml); T10/P10 (TNF- α a 10ng/ml) e **StomaZinc** a 10mM); T10/P100 (TNF- α a 10ng/ml) e **StomaZinc** a 100mM); T10/P300(TNF- α a 10ng/ml) e **StomaZinc** a 300mM); T10/P1000 (TNF- α a 10ng/ml) e **StomaZinc** a 1000mM) (n=4-6). * p, 0,01 versus TNF- α .

B - Efeito de 300mM de **StomaZinc** na secreção de IL-8 induzida por várias concentrações (0,1-100ng/ml) de TNF- α . T100 (100ng/ml de TNF- α); T10 (100ng/ml de TNF- α); T1(1ng/ml de TNF- α);T0,1 (0,1 ng/ml de TNF- α) (n=4-6). P, 0,01 versus SEM **StomaZinc**.

5. Estudo de eficácia – Aumento na taxa de cura da infecção por *H. pylori*

Estudo 1

O objetivo do estudo foi avaliar a taxa de cura da infecção por *H. pylori* comparando o tratamento convencional com inibidor da bomba e próton associado a antibióticos e este mesmo tratamento adicionado de **Stomazinc**.

Foram selecionados 66 pacientes, de ambos os sexos, com idade entre 25 e 75 anos, com dispepsia não-ulcerosa associada ao *H.pylori* ou com úlcera péptica que não tivessem realizado tratamento prévio.

Os pacientes foram divididos em 2 grupos: um grupo foi tratado com a terapia convencional de lansoprazol 30mg + amoxicilina 500mg + claritromicina 400mg (LAC) (n=31); e o outro grupo recebeu o tratamento convencional adicionado de 150mg de **Stomazinc** (LAC+**Stomazinc**) (n=35), ambos os grupos foram tratados por 7 dias. Os pacientes foram avaliados inicialmente e após 4 semanas de tratamento através de teste de urease, análise histológica e cultura de bactérias.

Das 31 pessoas do grupo LAC, 28 concluíram o estudo; enquanto no grupo LAC+**Stomazinc** dos 35 participantes, 33 concluíram. A taxa de cura da infecção por *H. pylori* foi de 85,7% e 100%, respectivamente.

Esse resultado mostra que **Stomazinc** é capaz de melhorar significativamente a erradicação da bactéria quando adicionada ao tratamento convencional, devido ao seu efeito antibacteriano, anti-urease e característica anti-adesiva.

Estudo 2

Neste estudo foi avaliado a segurança e eficácia do **Stomazinc** combinado a terapia tripla e comparado com terapia tripla apenas na erradicação do *H. pylori*. Foram selecionados 316 pacientes, de ambos os sexos, com idade média de 40 anos, apresentando comprovação de infecção por *H. pylori*, sem que tivessem realizado tratamento prévio.

Os pacientes foram divididos em 3 grupos: Arm A (omeprazol 20 mg, amoxicilina 1 g e claritromicina 500 mg, duas vezes ao dia) + Stomazinc 75 mg (n=109); Arm B (omeprazol 20 mg, amoxicilina 1 g e claritromicina 500 mg, duas vezes ao dia) + Stomazinc 150 mg (n=101); e Arm C terapia tripla apenas (n=106).

Das 316 pessoas, 303 concluíram o estudo : 106, 96 e 101, sendo A, B e C respectivamente. A taxa de erradicação do *H. pylori* foi maior nos grupos Arm A (81,1 %) e B (83,3 %) quando comparados ao grupo Arm C (61,4%).

Esse resultado mostra que **Stomazinc** é capaz de melhorar significativamente a erradicação da bactéria quando combinada ao tratamento convencional, sem aumentar a toxicidade.

Referências Bibliográficas

1. Oliveira et al. *Estimativa da prevalência e da mortalidade por complicações da úlcera péptica, Brasil, 2008: uma proposta metodológica*. Epidemiologia e Serviços de Saúde, 24 (1), pag 145-154, 2015.
2. Teixeira et al. *Helicobacter pylori: infecção, diagnóstico laboratorial e tratamento*. Percurso Acadêmico, v. 6, n. 12, 2016.
3. Federação Brasileira de Gastroenterologia. *Desafios terapêuticos na prática do gastroenterologista*. Manole, 2017.
4. Braga et al. *Inibidores da bomba de próton: Revisão e análise farmacoeconômica*. Revista saúde (Santa Maria), v. 37, n. 2, pag 19-32, 2011.
5. Matsukara et al. *Applicability of zinc complexo f L-carnosine for medical use*. Biochemistry (Moscow), v. 65, n. 7, pag. 817-823, 2000.
6. Kato et al. *Effect of polaprezinc on impaired healing of chronic gastric ulcers in adjuvant-induced arthritic rats – role of insulin-like growth factors (IGF)-1*. Medical Science Monitor, 7(1), pag. 20-25, 2001.



7. Hiraishi et al. *Polaprezinc protects gastric mucosal cells from noxious agents through antioxidant properties in vitro*. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 13, pag. 261 - 269, 1999.
8. Handa et al. *Inhibitory effect of polaprezinc on the inflammatory response to Helicobacter pylori*. *Canadian Journal of gastroenterology*, v. 16, n. 11, pag. 785-789, 2002.
9. Ueda et al. *Polaprezinc (Zinc L-Carnosine) is a potent inducer of anti-oxidative stress enzyme, hce oxygenase (HO)-1 – a new mechanism of gastric mucosal protection*. *Journal of Pharmacological Sciences*, v. 110, pag. 285-294, 2009.
10. Shimada et al. *Polaprezinc down-regulation proinflammatory cytokine-induced nuclear factor-kB activation and interleukin-8 expression in gastric epithelial cells*. *The Journal of pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 291, n. 1, pag 345-352, 1999.
11. Mahmood et al. *Zinc carnosine, a health food supplement that stabilizes small bowel integrity and stimulates gut repair processes*. *Gut*, v. 56, pag. 168-17, 2007.
12. Cruz et al. *Uma revisão sobre o zinco*. *Ensaio e Ciência – Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde*, v. 15, n. 1, 2011.
13. Kashimura et al. *Polaprezinc, a mucosal protective agente, in combination with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin increase the cure rate of Helicobacter pylori infection*. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 13, p. 483-487, 1999.
14. Tan B et al. *Polaprezinc combined with clarithromycin-based triple therapy for Helicobacter pylori-associated gastritis: A prospective, multicenter, randomized clinical trial*. *PLoS ONE* 12 (4): e0175625, 2017.

Última atualização: 15/08/2018 AEG

