



DA DESCOBERTA À PRÁTICA CLÍNICA: UMA ANÁLISE BIBLIOMÉTRICA SOBRE A VONOPRAZANA¹

Tamara Dal-Mora², Itamar Luís Gonçalves³

¹ Produção científica realizada na Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Erechim-RS

² Acadêmica do curso de Medicina da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Erechim-RS. E-mail: dalmoratamara@gmail.com

³ Professor na Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Erechim-RS. E-mail: itamar@uricer.edu.br

RESUMO

Introdução: As células parietais do estômago produzem ácido clorídrico para eliminar bactérias, auxiliar na digestão e na absorção de minerais. Por muito tempo, as doenças gástricas foram tratadas com inibidores da bomba de prótons, como omeprazol e esomeprazol. No entanto, devido às limitações desses fármacos, a vonoprazana surgiu como alternativa mais eficaz no controle da secreção ácida. **Objetivo:** Fornecer uma análise bibliométrica sobre a vonoprazana a fim de direcionar novas pesquisas. **Metodologia:** Este estudo trata-se de uma análise bibliométrica construída através da seleção de artigos na base de dados *Web of Science* no período de 2010 a 2025 e analisada usando o programa VOSviewer. **Resultados:** Foram analisados 454 artigos, envolvendo 39 países e publicados em 162 periódicos. **Conclusão:** Nosso estudo fornece uma visão abrangente aos acadêmicos, farmacêuticos e médicos sobre as pesquisas relacionadas à vonoprazana e contribui para direcionar novas investigações.

INTRODUÇÃO

A secreção de ácido clorídrico (HCl) é uma função fisiológica realizada pelas células parietais do estômago. A bomba H^+/K^+ ATPase expressa por essas células, regula a troca de íons H^+ citoplasmáticos com K^+ extracelular. Nesse contexto, o H^+ no lúmen gástrico combina-se com o Cl^- luminal para formar o HCl (Engevik *et al.*, 2020). Portanto, a etapa final da produção de ácido gástrico envolve a bomba H^+/K^+ ATPase, comumente chamada de bomba de prótons. O ambiente fortemente ácido proporcionado por essa secreção, consegue matar bactérias presentes em alimentos, facilitar a digestão e promover a absorção de minerais como o fosfato, o cálcio e o ferro (Schubert, 2017; Engevik *et al.*, 2020).

Os fatores que promovem a secreção de HCl pelas células parietais são a acetilcolina, a gastrina e a histamina, os quais tem a sua produção estimulada pela presença de proteínas no antro



gástrico (Guyton e Hall, 2021). Em situações fisiológicas, o ácido produzido pelas células parietais não extravasa para fora do estômago em razão da presença de barreiras gástricas presentes entre as células epiteliais da mucosa (Guyton e Hall, 2021). No entanto, situações que produzem danos à integridade da mucosa gástrica e desequilíbrio nos mecanismos de proteção, podem levar ao desenvolvimento de patologias como gastrite, doença do refluxo gastroesofágico e úlcera péptica (Srivastava e Lauwers, 2007).

Durante muito tempo, o tratamento dessas doenças era mediante o uso de agentes alcalinos para neutralizar a produção de ácido, porém, com alívio temporário dos sintomas ou, procedimento cirúrgico, com remoção parcial do estômago, mas com importantes eventos adversos (Lindberg *et al.*, 1990; Olbe *et al.*, 2003).

O omeprazol foi o primeiro representante da classe dos inibidores da bomba de prótons (IBPs) a ser utilizado, demonstrando inibição efetiva da secreção de HCl e alta duração de ação (Olbe *et al.*, 2003). Desde então, nenhum dos outros inibidores desenvolvidos conseguiram demonstrar eficácia superior ao omeprazol na prática clínica. Posteriormente, a indústria farmacêutica lançou o esomeprazol, um medicamento que prometia maior biodisponibilidade, maior concentração plasmática e maior ação antissecretora em comparação com o omeprazol (Johnson e Hedge, 2002; Dent, 2003). Contudo, diante das limitações apresentadas pelos IBPs e necessidades clínicas não atendidas (Laine *et al.*, 2000), foi desenvolvido recentemente uma nova classe de fármacos para o tratamento de doenças relacionadas à secreção ácida do estômago, os bloqueadores de ácidos competitivos de potássio (PCABs) (Ashida *et al.*, 2015; Sugano, 2018). Atualmente, a vonoprazana é o único fármaco representante dessa classe e mostra vantagens como rápido início de ação, ação potente e prolongada da supressão ácida, melhor controle ácido noturno e menor variabilidade antissecretora (Echizen, 2016; Martinucci *et al.*, 2017; Laine *et al.*, 2023). Devido à recente descoberta da vonoprazana, a produção científica encontra-se em crescimento. Uma análise bibliométrica usando ferramentas estatísticas que explorem redes é muito útil para a identificação de tendências. O uso dessa ferramenta permite mapear tendências em temas, países, autores e periódicos envolvidos em pesquisas relacionadas ao assunto (Du *et al.*, 2023; Gonçalves e Valduga, 2023). Assim, com a necessidade de resumir os dados sobre esse fármaco, realizamos o primeiro estudo bibliométrico da produção científica sobre a vonoprazana.



METODOLOGIA

A base de dados *Web of Science* foi utilizada para a busca da literatura sobre a vonoprazana. Os termos utilizados na busca foram “vonoprazan”, “vonoprazan fumarate”, “TAK-438”, “Voquezna”, “Takecab” e “1-[5-(2-fluorophenyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine fumarate”. Foram incluídos artigos com essas palavras no título, com o objetivo de excluir publicações inespecíficas sobre temas relacionados. A pesquisa incluiu publicações de 2010 a março de 2025, sendo que os primeiros artigos sobre esse tema surgiram apenas em 2010. Foram utilizados dados de publicação de todas as áreas do conhecimento e de todos os países. Artigos originais, revisão de literatura e materiais editoriais publicados em todos os idiomas foram incluídos na análise, sendo excluídas outras categorias de publicações indexadas na *Web of Science*.

Os resultados foram exportados da *Web of Science* como arquivo txt separado por tabulações e carregado no programa VOSviewer (Van Eck e Waltman, 2010) para a construção de redes bibliométricas. Para a investigação das tendências em publicações e citações, os dados da *Web of Science* foram analisados utilizando o software GraphPad Prisma 9.2.

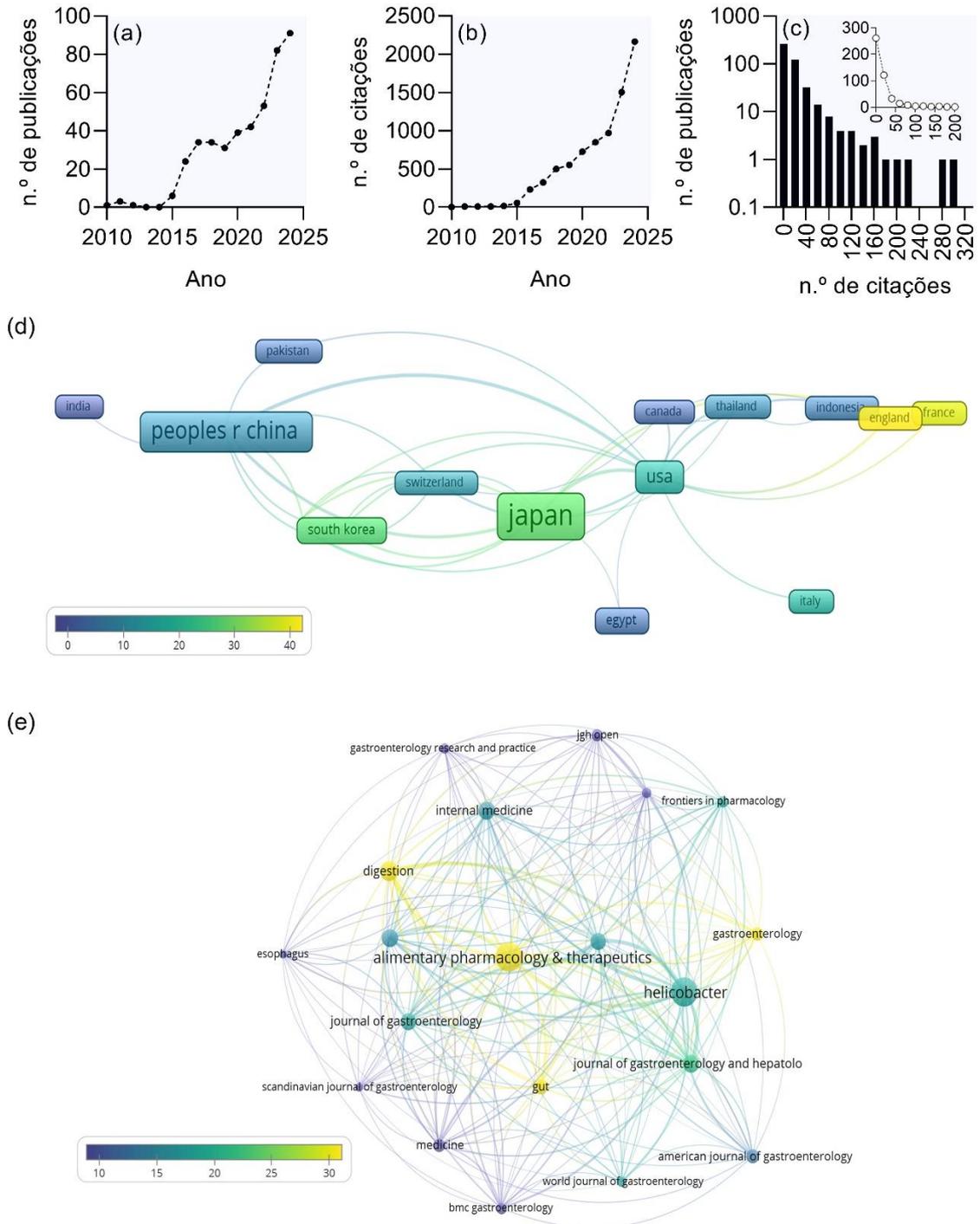
RESULTADOS

Esse estudo utilizou análise bibliométrica para avaliar publicações sobre a vonoprazana. Essa análise permite que grandes quantidades de dados bibliográficos sejam analisadas de forma relativamente rápida, bem como a obtenção de uma visão gráfica da produção científica. Foram analisados os dados de 454 artigos, envolvendo 39 países publicados em 162 periódicos.

As Figuras 1a e 1b, apresentam respectivamente o número de publicações e citações relacionadas ao fármaco. Foi encontrada uma ascensão na produção científica sobre este medicamento de 2010 a 2025. Durante o período analisado, foram publicados 454 artigos que obtiveram 8.193 citações (índice $h = 44$), as quais não tiveram número de citações distribuídos de maneira uniforme, conforme reportado da Figura 1c. Devido à assimetria na distribuição das citações, o eixo y da Figura 1c foi representado em escala logarítmica e a expansão sobreposta mostra essa distribuição em escala linear.



Figura 1: Aspectos bibliométricos da produção científica sobre a vonoprazana



Em (a) é mostrado o crescimento no número de artigos, em (b) o crescimento no número de publicações e em (c) a distribuição do número de citações. As Figuras (d) e (e) mostram respectivamente as colaborações entre países e os acoplamentos bibliográficos entre periódicos. A escala de cores usadas nas figuras (d) e (e) está estruturada de acordo com o número de citações e os tamanhos dos nós de acordo com o número de documentos.



A contribuição de diferentes países nos estudos sobre a vonoprazana foi investigada utilizando análise de coautoria. Como pode ser observado na Figura 1d e na Tabela 1, o Japão é o país que mais publicou artigos sobre a vonoprazana (216 documentos com 5.901 citações). A China ficou em segundo lugar no número de publicações (125 documentos com 1.264 citações), seguido dos Estados Unidos (59 documentos com 992 citações). Para a construção da Figura 1d, cinco foi definido como o limite mínimo de documentos publicados pelo país. Assim, dos 39 países, 16 atenderam a esse limite e estão apresentados na Figura 1d. Esses dados são apresentados na Tabela 1, que mostra os 10 países que mais publicaram ao longo do período analisado.

O número de citações/documento é um indicador do impacto da publicação no campo do conhecimento. Embora a China e os Estados Unidos apresentem um expressivo número de artigos, esses países têm um menor número de citações por documento (10,11 e 16,81 citações/documento respectivamente). Os mais altos valores de citações/documento foram encontrados para Inglaterra e Japão (41,6 e 27,32 citações/documento, respectivamente).

Tabela 1: Países com maior número de produção científica relacionada à vonoprazana

	País	Docs	Citações	Cit/doc	F.T.R
1	Japão	216	5901	27,32	41
2	China	125	1264	10,11	36
3	Estados Unidos	59	992	16,81	62
4	Egito	17	84	4,94	7
5	Coreia do Sul	14	366	26,14	19
6	Itália	11	190	17,27	4
7	Inglaterra	10	416	41,60	15
8	Paquistão	8	39	4,88	6
9	Tailândia	8	72	9,00	8
10	Canadá	6	23	3,83	7

Legenda: Docs: documentos. F.T.R: força total de relação. Cit/doc: citação por documento

Fonte: do autor, 2025



Tabela 2: Periódicos com produção científica mais expressiva sobre a vonoprazana

	Periódico	Docs	Citações	Cit/doc	F.T.R
1	Alimentary Pharmacology & Therapeutics	30	1542	51,40	7335
2	Helicobacter	30	544	18,13	9275
3	Digestion	16	476	29,75	5739
4	Digestive Diseases and Sciences	14	216	15,43	3958
5	Internal Medicine	14	222	15,86	3525
6	Journal of Gastroenterology and Hepatology	14	299	21,36	4301
7	Journal of Gastroenterology	13	231	17,77	3964
8	Therapeutic Advances in Gastroenterology	13	214	16,46	5925
9	Gut	11	744	67,64	2911
10	American Journal of Gastroenterology	10	133	13,30	1707

Legenda: Docs: documentos. F.T.R: força total de relação. Cit/doc: citação por documento

Fonte: do autor, 2025

A relação entre os periódicos que publicam sobre a vonoprazana foi investigada por meio de acoplamentos bibliográficos. Após ter sido definido um limite de cinco acoplamentos, os 454 artigos foram distribuídos em 20 periódicos e são representados na Figura 1e. O tamanho do círculo quantifica o número de publicações dos periódicos, enquanto a cor amarela mostra os periódicos com maior número de citações por artigo. Uma lista dos 10 periódicos mais produtivos sobre a vonoprazana é apresentada na Tabela 2. A maior força total de relação foi identificada para o periódico *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, representando uma alta densidade de acoplamentos bibliográficos.

DISCUSSÃO

Os estudos iniciais sobre a vonoprazana eram experimentais e utilizavam testes *in vivo* e *in vitro* para comparar a eficácia do composto ativo TAK-438 versus o lansoprazol, um medicamento já utilizado na prática clínica para o tratamento de doenças relacionadas ao ácido gástrico (Hori *et al.*, 2010; Matsukawa *et al.*, 2011; Yasunobu *et al.*, 2011). Nesse momento, o TAK-438 já



apresentava superioridade em potência antissecretora e duração de ação quando comparado aos IBPs (Yasunobu *et al.*, 2011).

O composto TAK-438 foi lançado no mercado em 2015, pela Takeda *Pharmaceutical Company Limited* com o nome comercial de Takecab[®] (Garnock-Jones, 2015). A partir desse período, houve um considerável aumento no número de publicações. Nos anos seguintes, surgiram estudos de revisão que analisaram a farmacocinética e a farmacodinâmica do medicamento (Echizen, 2016) e estudos clínicos, que confirmavam a eficácia e a superioridade do fármaco quando comparado com lansoprazol, rabeprazol e esomeprazol (Miwa *et al.*, 2017; Yamashita *et al.*, 2017; Du *et al.*, 2023).

Pode ser observado que um número limitado de artigos foi amplamente citado (Jenkins *et al.*, 2015; Sakurai *et al.*, 2015; Murakami *et al.*, 2016). O artigo mais citado tem 305 citações e consiste em uma avaliação da eficácia, segurança e tolerabilidade da vonoprazana como um componente da terapia tripla de primeira e segunda linha para a erradicação do *Helicobacter pylori*, uma bactéria presente em aproximadamente 50% da população adulta e associada a uma ampla gama de doenças gastrointestinais (Murakami *et al.*, 2016). Os outros artigos que estão entre os mais citados são relacionados à avaliação da eficácia da vonoprazana *versus* IBPs tradicionais (Sakurai *et al.*, 2015) bem como, avaliação da sua farmacocinética e farmacodinâmica (Jenkins *et al.*, 2015). Esses artigos apresentam 272 e 217 citações respectivamente, e foram desenvolvidos pelo grupo de pesquisa da Takeda.

A maior produtividade do Japão pode estar relacionada com o fato de a vonoprazana ter sido desenvolvida por laboratórios japoneses (Kondo *et al.*, 2012). Pode-se destacar desta análise que, embora a Inglaterra apareça na sétima posição no *ranking* de publicações, os seus trabalhos são amplamente citados. Além disso, essa análise mostra o nível de conexão existente entre os países através da espessura das linhas que conectam os círculos. Além de publicarem mais, Japão, China e Estados Unidos publicam em colaboração com outros países. Isso ainda pode ser evidenciado pela força total de relação que está associada ao número de publicações que dois países foram coautores (Van Eck e Waltman, 2012).

Como mencionado, periódicos que publicam sobre a vonoprazana foram analisados por meio de acoplamentos bibliográficos. Essa medida de associação ocorre quando duas obras referenciam uma terceira obra em comum em suas listas de referências (Gazni e Didegah,



2016). O periódico *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* e *Gut* foram, respectivamente, os mais citados. Ambos os periódicos são especializados em gastroenterologia e farmacologia digestiva e abordam temas como doenças ácido-pépticas, infecção por *Helicobacter pylori*, refluxo gastroesofágico e tratamentos inovadores para distúrbios gastrointestinais. A vonoprazana, sendo um inibidor de bomba de prótons de nova geração, se enquadra diretamente nesses tópicos de interesse.

CONCLUSÕES

Nosso estudo bibliométrico apresenta uma tendência crescente na publicação de artigos relacionados à vonoprazana, sendo esse fármaco o primeiro de uma nova classe de moduladores da acidez gástrica. Os países Japão e China, lideram as pesquisas relacionadas ao fármaco. A revista *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, além de ser a mais citada, também é a que mais publica artigos sobre vonoprazana. Essas análises podem fornecer uma visão geral aos profissionais da saúde recém-formados sobre as pesquisas relacionadas à vonoprazana e direcionar novas investigações.

PALAVRAS-CHAVE: produção científica; TAK-438; bomba H⁺/K⁺ ATPase.

REFERÊNCIAS

ASHIDA, K. *et al.* Randomised clinical trial: a dose-ranging study of vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the treatment of erosive oesophagitis. ***Alimentary Pharmacology & Therapeutics***, v. 42, n. 6, p. 685-95, 2015.

DENT, J. Review article: pharmacology of esomeprazole and comparisons with omeprazole. ***Alimentary Pharmacology & Therapeutics***, v. 17, p. 5-9, 2003.

DU, R. C. *et al.* Research trends on vonoprazan-based therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a bibliometric analysis from 2015 to 2023. ***Helicobacter***, p. e13012, 2023.



ECHIZEN, H. The first-in-class potassium-competitive acid blocker, vonoprazan fumarate: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 55, n. 4, p. 409-418, 2016.

ENGEVIK, A. C.; KAJI, I.; GOLDENRING, J. R. The physiology of the gastric parietal cell. **Physiological Reviews**, v. 100, n. 2, p. 573-602, 2020.

GARNOCK-JONES, K. P. Vonoprazan: First Global Approval. **Drugs**, v. 75, n. 4, p. 439-443, 2015.

GAZNI, A.; DIDEGAH, F. The relationship between authors bibliographic coupling and citation exchange: analyzing disciplinary differences. **Scientometrics**, v. 107, n. 2, p. 609-626, 2016.

GONÇALVES, I. L.; VALDUGA, A. T. Trends in *Ilex paraguariensis* researches: a bibliometric analysis. **Journal of Ethnic Foods**, v. 10, n. 1, p. 25, 2023.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Guyton & Hall - Tratado de Fisiologia Médica**. 14. Rio de Janeiro: Elsevier Health Sciences, 2021. ISBN 9788595158696.

HORI, Y. *et al.* 1-[5-(2-Fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine monofumarate (TAK-438), a novel and potent potassium-competitive acid blocker for the treatment of acid-related diseases. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 335, n. 1, p. 231-238, 2010.

JENKINS, H. *et al.* Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of repeated doses of TAK-438 (vonoprazan), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 41, n. 7, p. 636-648, 2015.



JOHNSON, T. J.; HEDGE, D. D. Esomeprazole: a clinical review. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 59, n. 14, p. 1333-9, 2002.

KONDO, M. *et al.* High-throughput screening of potassium-competitive acid blockers. **Journal of Biomolecular Screening**, v. 17, n. 2, p. 177-182, 2012.

LAINE, L. *et al.* Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 14, n. 6, p. 651-68, 2000.

LAINE, L. *et al.* Vonoprazan versus lansoprazole for healing and maintenance of healing of erosive esophagitis: a randomized trial. **Gastroenterology**, v. 164, n. 1, p. 61-71, 2023.

LINDBERG, P. *et al.* Omeprazole: The first proton pump inhibitor. **Medicinal Research Reviews**, v. 10, n. 1, p. 1-54, 1990.

MARTINUCCI, I. *et al.* Vonoprazan fumarate for the management of acid-related diseases. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 18, n. 11, p. 1145-1152, 2017.

MATSUKAWA, J. *et al.* A comparative study on the modes of action of TAK-438, a novel potassium-competitive acid blocker, and lansoprazole in primary cultured rabbit gastric glands. **Biochemical Pharmacology**, v. 81, n. 9, p. 1145-1151, 2011.

MIWA, H. *et al.* Randomised clinical trial: efficacy and safety of vonoprazan vs. lansoprazole in patients with gastric or duodenal ulcers – results from two phase 3, non-inferiority randomised controlled trials. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 45, n. 2, p. 240-252, 2017.



MURAKAMI, K. *et al.* Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. **Gut**, v. 65, n. 9, p. 1439-1446, 2016.

OLBE, L.; CARLSSON, E.; LINDBERG, P. A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 2, n. 2, p. 132-139, 2003.

SAKURAI, Y. *et al.* Acid-inhibitory effects of vonoprazan 20 mg compared with esomeprazole 20 mg or rabeprazole 10 mg in healthy adult male subjects - a randomised open-label cross-over study. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 42, n. 6, p. 719-730, 2015.

SCHUBERT, M. L. Physiologic, pathophysiologic, and pharmacologic regulation of gastric acid secretion. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 33, n. 6, p. 430-438, 2017.

SRIVASTAVA, A.; LAUWERS, G. Y. Pathology of non-infective gastritis. **Histopathology**, v. 50, n. 1, p. 15-29, 2007.

SUGANO, K. Vonoprazan fumarate, a novel potassium-competitive acid blocker, in the management of gastroesophageal reflux disease: safety and clinical evidence to date. **Therapeutic Advances in Gastroenterology** v. 11, p. 1756283x17745776, 2018.

VAN ECK, N. J.; WALTMAN, L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. **Scientometrics**, v. 84, n. 2, p. 523-538, 2010.

VAN ECK, N. J.; WALTMAN, L. **VOSviewer manual**. Universidade de Leiden, 2012.



YAMASHITA, H. *et al.* The effects of switching to vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, on gastric acidity and reflux patterns in patients with erosive esophagitis refractory to proton pump inhibitors. **Gastroenterologia**, v. 96, n. 1, p. 52-59, 2017.

YASUNOBU, H. *et al.* A study comparing the antisecretory effect of TAK-438, a novel potassium-competitive acid blocker, with lansoprazole in animals. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 337, n. 3, p. 797, 2011.