

Possível relação entre o uso de inibidores de bomba de prótons e neoplasias

Possible relationship between the use of próton pump inhibitors and neoplasms

Posible relación entre el uso de inhibidores de bomba de prótones y neoplasias

Recebido: 14/11/2021 | Revisado: 20/11/2021 | Aceito: 21/11/2021 | Publicado: 02/12/2021

Alyne de Araújo Paiva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1950-0887>
Instituto de Educação Superior Vale do Parnaíba, Brasil
E-mail: alynepaivaa@icloud.com

Daniel Barbosa Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0801-4410>
Instituto de Educação Superior Vale do Parnaíba, Brasil
E-mail: danielbarbosa179@gmail.com

David Danisio Silva de Freitas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4003-1971>
Instituto de Educação Superior Vale do Parnaíba, Brasil
E-mail: fullbringboy@gmail.com

Francisco de Nojosa Costa Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8721-5087>
Instituto de Educação Superior Vale do Parnaíba, Brasil
E-mail: netotoc99@hotmail.com

Francisco Hildebrando Moreira de Oliveira Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8362-4374>
Instituto de Educação Superior Vale do Parnaíba, Brasil
E-mail: bambam.igt@gmail.com

Lucas Benjamim Pereira Farias

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9133-1475>
Instituto de Educação Superior Vale do Parnaíba, Brasil
E-mail: lucasbenjamim35@hotmail.com

Maria das Graças Resende da Silva Neta

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0945-1751>
Instituto de Educação Superior Vale do Parnaíba, Brasil
E-mail: gracinharesende@outlook.com

Ariellen Martins Guerra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6201-2806>
Instituto de Educação Superior Vale do Parnaíba, Brasil
E-mail: ariellenmartins1@hotmail.com

Guilherme Araújo da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5579-4459>
Instituto de Educação Superior Vale do Parnaíba, Brasil
E-mail: guilherme11araujo@gmail.com

Antônio Victor de Oliveira Machado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0016-5959>
Instituto de Educação Superior Vale do Parnaíba, Brasil
E-mail: victor2711@live.com

Célia Barros de Sousa Marques

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9309-1893>
Instituto de Educação Superior Vale do Parnaíba, Brasil
E-mail: celiamarques_@outlook.com

Raquel Araújo Nogueira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8535-6847>
Instituto de Educação Superior Vale do Parnaíba, Brasil
E-mail: raquelaraujo852@gmail.com

Ana Clara Correia Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2463-0720>
Instituto de Educação Superior Vale do Parnaíba, Brasil
E-mail: clarinhacorreiaanaclaracorreia@hotmail.com

José Lopes Pereira Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5621-7469>
Instituto de Educação Superior Vale do Parnaíba, Brasil
E-mail: jose.junior@iesvap.edu.br

Resumo

Introdução: O uso prolongado de inibidores de bomba de prótons tem se tornado comum e tido uma ampla aplicação no tratamento dessas diversas doenças gastrointestinais e estudos vêm mostrando a possível relação entre o uso dessas drogas e alterações histopatológicas na região gástrica. **Objetivo:** Compreender a possível relação entre uso de inibidores de bomba de prótons (IBP's) e alterações gástricas. **Metodologia:** Para isso aplicou-se os descritores nas bases de dados Bireme, Pubmed, Scielo considerando-se os estudos dos últimos 16 anos. **Resultados esperados:** Espera-se que os estudos respondam nossos questionamentos e sirva de base para que outros estudos sejam realizados. **Conclusão:** Sobre a possível relação entre o uso de inibidores de bomba de prótons e neoplasias é importante ressaltar que sendo feito uso contínuo e em terapia de longo prazo, essa classe de medicamento desencadeou uma hipergastrinemia em uma grande maioria dos pacientes e uma elevada incidência de hiperplasia de células ECL. Em relação a sua associação com o *H. pylori*, pacientes positivados que fizeram tratamento com IBPs por um longo período, apresentaram um aumento no risco de atrofia do corpo comparado com os pacientes que negativaram para *Hp*. Por fim, não houve comprovação da associação dos IBPs com a indução ou elevação dos ricos para neoplasias.

Palavras-chave: Inibidores de bomba de prótons; Estômago; Alterações histopatológicas.

Abstract

Introduction: The prolonged use of proton pump inhibitors has become common and has been widely applied in the treatment of these various gastrointestinal diseases and studies have shown a possible relationship between the use of these drugs and histopathological changes in the gastric region. **Objective:** To understand the possible relationship between the use of proton pump inhibitors (PPIs) and gastric disorders. **Methodology:** For this, the descriptors in the Bireme, Pubmed, Scielo databases were applied, considering the studies of the last 16 years. **Expected results:** The studies are expected to answer our questions and serve as a basis for further studies to be carried out. **Conclusion:** About the possible relationship between the use of proton pump inhibitors and cancer, it is important to emphasize that, with continuous use and in long-term therapy, this class of drug triggered hypergastrinemia in a large majority of patients and a high incidence of ECL cell hyperplasia. Regarding its association with *H. pylori*, positive patients who had been treated with PPIs for a long period had an increased risk of body atrophy compared to patients who were negative for *Hp*. Finally, there was no evidence of the association of PPIs with the induction or elevation of those rich in cancer.

Keywords: Proton bomb inhibitors; Stomach; Histopathological changes.

Resumen

Introducción. El uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones se ha vuelto común y se ha aplicado ampliamente en el tratamiento de estas diversas enfermedades gastrointestinales y los estudios han demostrado una posible relación entre el uso de estos fármacos y los cambios histopatológicos en la región gástrica. **Objetivo:** Comprender la posible relación entre el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y los trastornos gástricos. **Metodología:** Para ello se aplicaron los descriptores de las bases de datos Bireme, Pubmed, Scielo, considerando los estudios de los últimos 16 años. **Resultados esperados:** Se espera que los estudios respondan a nuestras preguntas y sirvan de base para que se lleven a cabo más estudios. **Conclusión:** Sobre la posible relación entre el uso de inhibidores de la bomba de protones y el cáncer, es importante enfatizar que, con el uso continuo y en terapia a largo plazo, esta clase de fármaco desencadenó hipergastrinemia en una gran mayoría de pacientes y una alta incidencia de Hiperplasia de células ECL. En cuanto a su asociación con *H. pylori*, los pacientes positivos que habían sido tratados con IBP durante un período prolongado tenían un mayor riesgo de atrofia corporal en comparación con los pacientes negativos para *Hp*. Finalmente, no hubo evidencia de la asociación de los IBP con la inducción o elevación de los ricos en cáncer.

Palabras clave: Inhibidores de la bomba de prótones; Estómago; Cambios histopatológicos.

1. Introdução

Ano após ano a ascensão da indústria farmacêutica foi proporcional aos Inibidores de Bomba de Prótons (IBP's), que tiveram um crescimento significativo, e também de forma grandiosa com inúmeros fármacos no mercado com todas as empresas em um só intuito, que é o de melhorar, amenizar ou propiciar ao paciente uma melhor qualidade de vida evitando os problemas gastrointestinais (De Lima; Filho, 2013). Nesse aspecto, estudos apontam que os IBP's já são a terceira classe de medicamentos mais vendida dos Estados Unidos, superada apenas pelos antipsicóticos e pelas estatinas, com mais de 100 milhões de receitas médicas e 13,9 bilhões de dólares em vendas em 2010 (De Lima; Filho, 2013; Wang, 2020).

O uso prolongado de inibidores de bomba de prótons tem se tornado comum e tido uma ampla aplicação no tratamento dessas diversas doenças gastrointestinais, tais como a doença do refluxo gastroesofágico, a úlcera cloridropéptica, as gastrites e as dispepsias não ulcerosas (Lué; Lanás, 2016). Com isso, ocorreu um crescimento da indústria farmacêutica, já

que, são uma das classes de medicamentos mais prescritas no mundo, tendo em vista seu alto nível de eficácia juntamente com sua baixa toxicidade, por esta razão são prescritos de forma contínua como terapia a longo prazo (Forgacs; Loganayagam, 2008).

No mercado, atualmente, existem seis representantes dessa classe: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol e dexlansoprazol; um novo IBP, o tenatoprazol, ainda está em fase de teste (Hoefer, 2009). Vale ressaltar que todos os representantes desta classe são similares entre si, embora haja diferenças farmacocinéticas, esses inibidores de bomba de prótons reduzem em até 95% a produção diária de ácido gástrico, pois são fármacos que suprimem a secreção de ácido gástrico por meio de inibição específica da enzima $H^+ / K^+ -ATPase$ na superfície secretora da célula parietal gástrica (Wannmacher, 2004; Lundell, 2006; HUANG, 2017). O IBP forma uma ligação irreversível com a enzima $H^+ / K^+ -ATPase$, que faz com que a liberação de ácido seja bloqueada até que uma nova enzima seja sintetizada (Morschel; Mafra; Eduardo, 2018).

Portanto, após a eliminação plasmática dos medicamentos, esses fármacos com meia-vida inferior a 90 minutos continuarão a inibir a secreção de ácido. Se o tratamento adequado for interrompido, a recuperação completa das secreções pode levar até 5 dias (De lima; Filho, 2013). Neste sentido, o uso crônico dos inibidores de bomba de prótons traz preocupações, já que, são medicamentos que têm a característica de serem administrados em dose única diária e de afetarem a secreção ácida durante 2 a 3 dias, tendo poucos efeitos colaterais (Rang et al., 2007).

Por conseguinte, o ácido gástrico é um mecanismo de defesa contra microrganismos ingeridos e fisiológicos, e a inibição crônica do ácido gástrico pode causar reações adversas em alguma extensão, por não ser um efeito fisiológico (Morschel; Mafra; Eduardo, 2018). Entretanto, de modo geral, os inibidores de bomba de prótons têm poucos efeitos colaterais, sendo bem aceitos pelo organismo. Logo, na maioria dos casos em que surgem, esses efeitos são moderados e passageiros, como: cefaleia, exantema, diarreia, náusea, distúrbios gastrintestinais, tonteira, constipação, sonolência, flatulência, impotência, ginecomastia e dores musculares (De Lima; Filho, 2013). Juntamente com os efeitos adversos raros que incluem nefrite aguda intersticial, hiponatremia, hipopotassemia, hipomagnesemia, pancreatite e síndrome de Stevens-Johnson (Hoefer; Leite, 2009).

O maior cuidado deve ser com os possíveis efeitos de longo prazo, devido à intensa supressão ácida que favorece o aumento na secreção de gastrina e consequente hipergastrinemia. Porém, os estudos publicados ainda não permitem estabelecer associação definitiva entre o uso contínuo de IBP e a incidência de complicações graves, mas os indícios são suficientes para recomendar uso criterioso e monitoramento dos pacientes (Hoefer; Leite, 2009). Sendo assim, é necessário um foco específico nos efeitos adversos aos pacientes que fazem o uso contínuo do medicamento, podendo causar hipergastrinemia, pneumonia, deficiência de minerais e vitamina B12, enterites bacterianas e câncer gástrico (Mccarthy, 2020; Jianu, 2012).

Além de mascarar os sintomas do câncer gástrico, essa classe de medicamentos está associada com o desenvolvimento de hiperplasia de células parietais e de pólipos das glândulas gástricas (Hoefer; Leite, 2009). Apesar de ainda existirem muitas controvérsias a respeito do assunto, estudos apontam que a gastrina apresenta efeito trófico na mucosa gástrica e o uso contínuo dos IBP's possivelmente ocasionaria uma hipergastrinemia, resultando em um aumento nas células enterocromafinas (ECL) e desenvolvendo tumores gástricos relacionados com a dose (Souza et al., 2013; Jianu, 2012).

Todavia, a associação entre a ingestão crônica de IBP e o desenvolvimento da neoplasia gástrica ainda não foi determinada, mas existem alterações histológicas e serológicas importantes nestes doentes que não podem ser ignoradas, como essa relação da elevação do pH, como consequência do uso crônico, com a hiperprodução de gastrina que causa hiperplasia das células ECL (Souza et al., 2013; Lee, Jeffrey K. et al, 2020; Jianu, 2012).

2. Referencial Teórico

a) Doenças gástricas

As situações clínicas causadas por distúrbios gastrointestinais estão acometendo cada vez mais a população, visto que podem ser desencadeadas pelo uso excessivo de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), má alimentação, uso abusivo de álcool, infecções subjacentes e por bactérias como *Helicobacter pylori*. Com isso, de maneira geral algumas doenças decorrem de um desequilíbrio entre os mecanismos de defesa e os fatores de agressão da mucosa gastroduodenal, justificando o aparecimento de doenças gástricas como: doença do refluxo gastroesofágico, gastrite e úlceras pépticas (Bittencourt, 2006).

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é um dos distúrbios gastrointestinais mais prevalentes, que compromete significativamente a qualidade de vida do indivíduo, já que, apresentam queixas de pirose e regurgitação diariamente em casos graves, e semanalmente em casos moderados, sendo desencadeado por refluxo retrógrado de ácido e conteúdo gástrico para o esôfago por incompetência das estruturas de restrição mecânica na junção gastroesofágica, como o relaxamento transitório do esfíncter inferior do esôfago. Além disso, esses pacientes podem apresentar complicações como estenose péptica, hemorragia e esôfago de Barrett, que é o fator predisponente mais importante para adenocarcinoma. Logo é imprescindível a eficácia no diagnóstico, que é baseado na anamnese e os sintomas devem ser avaliados em termos de duração, intensidade, frequência, fatores precipitantes e relevância, padrão de evolução e impacto na qualidade de vida do paciente (Henry, 2014).

A gastrite é uma doença caracterizada como uma inflamação que afeta histologicamente a parede do estômago, na qual pode se observar infiltrado de células inflamatórias, com pacientes assintomáticos na maioria dos casos e sintomas dispépticos na minoria. Existem alguns tipos de gastrite que são: aguda ou crônica geralmente, além da que pode ser causada também por contaminação de uma bactéria, a *Helicobacter pylori* ou através de uma alimentação inadequada. Assim, a gastrite crônica é uma inflamação da mucosa do estômago, que tem como principal fator etiológico o *Helicobacter pylori*, mas diversos fatores podem estar associados ao desenvolvimento dessa doença como: a dieta inadequada, tabagismo, alcoolismo, medicamentos e ingestão de substâncias corrosivas, estresse por traumas, procedimentos cirúrgicos, septicemia, insuficiência hepática, irradiação do estômago e infecções sistêmicas (Ddine, 2012).

Na infecção pelo *H. pylori* o organismo busca se proteger com o sistema de defesa (glóbulos brancos) produzindo os anticorpos, que por sua vez ataca as bactérias que estão afetando o estômago, e essa colonização no estômago por *H. pylori* induz uma gastrite crônica, que pode estar associada a maior risco de complicações como o surgimento de úlceras gástricas e duodenais, carcinoma gástrico e linfoma gástrico. Ademais, os alimentos interferem de forma fundamental na produção de substâncias e alterações da motilidade gástrica, e o uso crônico de bebidas alcoólicas pode causar eritema e erosões, resultando em lesões provenientes do rompimento da barreira da mucosa gástrica, logo, o álcool e medicamentos são agentes nocivos para a mucosa gástrica e exercem seus efeitos típicos, como também os episódios de refluxo, ocorrendo lesão gástrica crônica (Ddine, 2012).

O tabagismo é considerado um fator etiológico para gastrite pois a nicotina do cigarro reduz a pressão sob o esfíncter esofágico inferior facilitando o refluxo gastroesofágico, propiciando modificações no conteúdo gástrico e aumentando a resposta da secreção ácida à gastrina (Ddine, 2012). A infecção da mucosa gástrica causada pela bactéria *H. pylori* pode ser diagnosticada através de métodos invasivos, denominados assim por necessitarem de biópsias realizadas durante exames endoscópicos, sendo a endoscopia um exame com papel fundamental para definir o diagnóstico e o fator desencadeador da gastrite (Teixeira, 2016).

A úlcera péptica é uma doença do trato gastrointestinal caracterizada por uma lesão da mucosa na presença de ácido e pepsina, como consequência da ação corrosiva resultante da hipersecreção de ácido gástrico na mucosa, resultado de um desequilíbrio entre o sistema protetor da mucosa e fatores agressores. Outrossim, podem ser primárias, que são associadas à infecção pelo *H. pylori*, acometendo principalmente o duodeno, com curso clínico crônico e sem doença sistêmica associada;

ou secundária, de curso clínico agudo, mais frequente localizada no estômago, na qual os mecanismos etiopatogênicos dependem da doença de base. Apesar da predominância dos fatores de agressão à mucosa na doença primária e alterações dos mecanismos de defesa da mucosa na úlcera péptica secundária, de modo geral essa doença acontece de um desequilíbrio entre os mecanismos de defesa e os fatores de agressão da mucosa gastroduodenal (Bittencourt, 2006).

Além da infecção por *H. pylori*, hoje em dia são conhecidos outros fatores que condicionam o aparecimento de úlceras pépticas como o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e fatores de risco para o desenvolvimento de úlceras pépticas como: tabagismo, alcoolismo, uma dieta rica em alimentos picantes, chá, refrigerantes, café e hábitos de vida estressantes. Podendo apresentar uma sintomatologia variada e alarmante, com sintomas típicos que incluem dispepsia, vômitos e dor epigástrica, aliviada ou agravada com refeições e durante a noite. A associação de AINEs e úlceras diz respeito a lesão direta pelo fármaco quanto redução dos mecanismos de defesa pela inibição da ciclo-oxigenase 1 (COX-1), enzima responsável pela manutenção da integridade epitelial e da barreira da mucosa. Já a úlcera por *H. pylori* resulta pelo crescimento da secreção ácida estomacal em resposta à infecção crônica do antro ou é provocado pelo comprometimento dos mecanismos de defesa da mucosa da própria bactéria (Ramakrishnan e Salinas, 2007).

Assim como na gastrite, a endoscopia digestiva alta é o exame fundamental para o diagnóstico de úlceras pépticas por infecção por *H. pylori*, ou seja, as úlceras pépticas primárias pois permite a caracterização da lesão, se cicatrizada ou em atividade, a presença de sangramento e a utilização de técnicas endoscópicas no controle de hemorragias vultosas, além da coleta de biópsias. Já nos pacientes com diagnóstico de úlcera secundária, nem sempre é necessária a realização de endoscopia, a não ser que tenha dúvidas e se for necessário terapêutica endoscópica para controlar hemorragia e/ou repetição dos sintomas quando da ausência dos potenciais fatores ulcero gênicos (Carvalho, 2000).

b) Tratamento farmacológico

Dessa maneira, saber o tratamento adequado para cada doença gástrica é essencial para evitar complicações e a evolução da doença, como no caso da doença do refluxo gastroesofágico que o tratamento clínico tem como objetivo o alívio dos sintomas, a cicatrização das lesões (esofagite erosiva) e a prevenção de recidivas e complicações. De início deve classificar e definir a gravidade da doença, para realizar o tratamento específico, ao identificar a esofagite na endoscopia é indicado a utilização de IBP sendo proposto o emprego da dose plena, nos casos de menor gravidade e a duplicação da dose, para as esofagites de maior gravidade (graus 4 e 5 da classificação Savary-Miller ou C e D da classificação de Los Angeles). Então os inibidores de bomba de prótons são as drogas de primeira escolha para o tratamento da DRGE, pois inibem a produção de ácido pelas células parietais do estômago, reduzindo a agressão do esôfago representada pelo ácido (Henry, 2014).

Como citado anteriormente, existem diversos fatores etiológicos que podem estar envolvidos no desenvolvimento da gastrite crônica, além do *H. pylori* considerado o principal fator, que apresenta alto risco de desenvolver úlcera péptica e, portanto, sendo necessário uma intervenção farmacêutica de forma rápida e eficaz para evitar complicações e recidivas (Ddine, 2012). Vários são os esquemas para o tratamento da bactéria *H. pylori*, sendo o mais utilizado e considerado o de primeira linha o esquema tríplice convencional que compreende o IBP (Inibidor de Bomba de Prótons) + claritromicina 500 mg + amoxicilina 1000 mg, todos duas vezes ao dia, durante mais comumente sete dias (Teixeira, 2016).

A abordagem terapêutica para as úlceras pépticas depende do fator desencadeante, nas úlceras secundárias à infecção pelo *H. Pylori* é fundamental a erradicação do microrganismo, tendo em vista que a promoção da erradicação dessa bactéria resulta em uma melhora da sintomatologia dolorosa, na cicatrização da cratera ulcerosa, na prevenção das recidivas e nas complicações. A estratégia de tratamento consiste na utilização de um anti-secretor, usualmente um inibidor de bomba de prótons ou citrato de ranitidina bismuto (RBC), associado a dois antibacterianos por um período de 7 a 10 dias. Nas úlceras associadas aos AINEs, deve orientar a suspensão ou redução da dose desse fármaco, já que, seu principal mecanismo de

toxicidade envolve a inibição da síntese de prostaglandinas resultando no surgimento de erosões na mucosa gastroduodenal, podendo ser agravadas pela presença da secreção ácida do estômago, juntamente com o emprego de anti-secretores, como os IBP, e/ou prostaglandinas (Lee, Jeffrey K. et al, 2020).

c) **Inibidores de bomba de prótons**

Portanto, os inibidores de bomba de prótons são medicamentos utilizados para o tratamento de inúmeras doenças gástricas, sendo eficaz na melhora das manifestações clínicas, na prevenção de lesões gastrintestinais induzidas por uso crônico de AINE e nas complicações dessas doenças pépticas, por meio da promoção da cicatrização de lesões gástricas e duodenais. A doença do refluxo gastroesofágico, incluindo esofagite erosiva, a gastrite aguda ou crônica e as úlceras pépticas induzidas por uso crônico de anti-inflamatórios não-esteróides (AINE) ou pelo *Helicobacter pylori* são doenças que utilizam como medicamento de primeira linha os IBP, já que são medicamentos atribuídos ao bloqueio da secreção ácida no estômago, que aumenta o pH do suco gástrico (Chinzon, 2006).

Sendo efetuada a secreção de ácido clorídrico no lúmen estomaca pela enzima $H^+/K^+ - ATPase$, que está localizada nos canalículos das células parietais, essas enzimas são ativadas através de três estímulos distintos que são: histamina, gastrina e acetilcolina, e a produção ácida ocorre em um processo que consome ATP, onde ocorre na troca de H^+ e K^+ . O mecanismo de ação dos inibidores de bomba de prótons se dá pela inibição das enzimas $H^+/K^+ - ATPase$, que impede essa troca de H^+ e K^+ , logo inibindo o último passo da produção de ácido clorídrico (Morschel; Mafra; Eduardo, 2018). Esse fármaco provoca um processo de alta potência inibitória e por isso é a primeira escolha terapêutica no tratamento de doenças gástricas. Por inibir a ação da enzima ligando-se ao seu receptor recorrendo da ligação covalente com os resíduos de cisteína, denominados inibidores irreversíveis, a bomba de prótons não se regenera e a produção de ácido está assegurada apenas após a síntese de uma nova enzima (De lima; Filho, 2013).

Com isso, a secreção ácida só volta ao normal depois da síntese e da inserção de novas moléculas da enzima $H^+ /K^+ - ATPase$ na membrana apical das células parietais, porém essa secreção ácida permanece suprimida por 24 a 48 horas ou mais, após eliminação plasmática das drogas, cuja meia-vida não é superior a 90 minutos. Consequentemente o restabelecimento completo da secreção pode levar até 5 dias para ocorrer depois da interrupção de um tratamento adequado. Além disso, a metabolização desse fármaco ocorre pelas enzimas hepáticas do citocromo P450, podendo influenciar a biotransformação de outros medicamentos por conta da alteração da acidez do pH estomacal (Morschel; Mafra; Eduardo, 2018).

Vale ressaltar que todos os representantes dessa classe são similares entre si, apesar das diferenças farmacocinéticas, todos os inibidores de bomba de prótons, como: omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, tenatoprazol, rabeorazol e esomeprazol, reduzem a produção diária de ácido gástrico. Por serem medicamentos com raros efeitos colaterais passaram a ser utilizados de maneira indiscriminada, com prescrição de tratamento sem indicação, aumento do uso recomendado, prevenção de sintomas e com a automedicação (Wannmacher, 2004). Desse modo, aconteceu um crescimento da indústria farmacêutica, já que, são uma das classes de medicamentos mais prescritas no mundo, tendo em vista seu alto nível de eficácia juntamente com sua baixa toxicidade, por esta razão são prescritos de forma contínua como terapia a longo prazo (Forgacs; Loganayagam, 2008).

Os efeitos colaterais dos inibidores de bomba de prótons são moderados e passageiros, pois são fármacos bem tolerados pelo organismo o que apresentam poucos efeitos, como: cefaleia, exantema, diarreia, náusea, distúrbios gastrintestinais, tonteira, constipação, sonolência, flatulência, impotência, ginecomastia e dores musculares (De lima; Filho, 2013). O uso crônico dos IBPs traz preocupações, já que, são medicamentos que têm a característica de serem administrados em dose única diária e de afetarem a secreção ácida durante 2 a 3 dias, tendo poucos efeitos colaterais, o que acarreta o aumento do uso indiscriminado (Rang et al., 2007).

Por conseguinte, mesmo com poucos efeitos adversos, a inibição crônica do ácido gástrico pode causar reações em alguma extensão, já que, não é um efeito fisiológico e o ácido gástrico é um importante mecanismo de defesa contra microrganismos ingeridos e fisiológicos (Morschel; Mafrá; Eduardo, 2018). Devendo dar uma atenção redobrada aos possíveis efeitos de longo prazo, devido à intensa supressão ácida que favorece o aumento na secreção de gastrina e consequente hipergastrinemia. Mesmo não podendo definir uma relação definitiva entre o uso contínuo de inibidores de bombas de prótons e a ocorrência de complicações graves, como as neoplasias gástricas, existem indícios suficientes para pedir o uso com critério e a monitoração dos pacientes com esse fármaco (Hoefler; Leite, 2009).

d) Relação com neoplasias

Os IBP são, como visto, bem tolerados pelo organismo, em função disso são prescritos de forma contínua como terapia a longo prazo, porém podem ser um risco para saúde tendo em vista que essa classe de medicamentos pode mascarar os sintomas do câncer gástrico e estão associados com o desenvolvimento de neoplasias. Alguns estudos apontam a hipergastrinemia como a hipótese mais aceita para explicar essa associação entre os inibidores de bomba de prótons e o câncer gástrico, já que, a gastrina apresenta efeito trófico na mucosa gástrica. Por isso, é importante o manejo do uso contínuo de IBP em relação aos efeitos de longo prazo, pois a intensa supressão ácida proporciona um crescimento na secreção de gastrina, resultando na hipergastrinemia (Hoefler; Leite, 2009).

O uso prolongado de IBP induz hipergastrinemia e reduz a secreção de ácido gástrico que, por sua vez, ocasiona uma proliferação de células similares à enterocromafina, as células ECL, que expressam os receptores gástricos de colecistoquinina-2 (CCK-2), são as células-alvo da gastrina na mucosa oxíntica e a formação de tumores neuroendócrinos (NETs). Esse uso de inibidores de bomba de prótons a longo prazo desencadeia uma hipocloridria gástrica, que inibe o feedback negativo mediado pela somatostatina da liberação de gastrina nas células G antrais, o que resulta na hipergastrinemia e hiperplasia da mucosa gástrica ou células ECL. Além disso, pela gastrina apresentar esse efeito trófico na mucosa oxíntica e nas células ECL em condições hipergastrinêmicas como no uso contínuo de IBP e na gastrite atrófica crônica, também pode levar a um possível desenvolvimento de neoplasia gástricas (Joo, 2019).

Contudo, estudos apontam que pacientes que fizeram o uso prolongado com IBP mas não apresentaram hipersecreção ácida e hipergastrinemia, não alegaram proliferação significativa das ECL's e não desenvolveram tumores carcinóides. Porém, a mesma terapêutica utilizada em portadores da síndrome Zollinger-Ellison apresentou a proliferação das ECL e o desenvolvimento de tumores carcinóides, também analisou alta concentração sérica de gastrina relacionada à gastrite crônica e infecção pelo *H. Pylori*. Independentemente de não comprovar com certeza a relação entre a evolução desta alteração para displasia ou câncer, os indícios são suficientes para recomendar uso criterioso e monitoramento dos pacientes (Souza, 2013).

A vasta gama de complicações relacionadas com esse uso contínuo de inibidores de bomba de prótons está associada a hiperplasia de células similares à enterocromafina, o aumento exacerbado de bactérias no intestino delgado e tumores de células da gastrina. Dessa maneira, a complicação mais grave como fator de risco destacado para o desenvolvimento do câncer de estômago permanece sendo a gastrite atrófica. Apesar dessa complicação ser contraditória, já que alguns estudos sugerem que os IBP estão ligados a uma abertura acelerada de gastrite atrófica, outros apontam a escassez do efeito do tratamento de supressão ácida na atrofia gástrica (Nasser, 2015).

Entretanto, a associação entre a ingestão crônica de IBP e o desenvolvimento da neoplasia gástrica ainda não foi determinada, mas existem alterações histológicas e serológicas importantes nestes pacientes que não podem ser ignoradas, como a relação da elevação do pH, como consequência do uso crônico, com a hiperprodução de gastrina que causa hiperplasia das células ECL (Souza et al., 2013).

Nesse sentido a pesquisa tem como objetivo Geral compreender a possível relação entre uso de inibidores de bomba de prótons (IBP's) e alterações gástricas. E como Específicos Mencionar quais alterações histológicas decorrem do uso prolongado de IBP's. Elucidar se o uso de IBP's pode desencadear neoplasias.

3. Metodologia

A revisão sistemática foi conduzida com intuito de compreender os objetivos gerais e específicos propostos. Para busca de alcançar a possível relação entre os inibidores de bomba de prótons e as neoplasias, de início foi apontado, o estudo em fundamentos internacionais prévios no âmbito de revisões sistemáticas. A estratégia de busca utilizada tem como bases de dados PUBMED, SCIELO e Bireme, abrangendo estudos observacionais (prospectivos e retrospectivos), sendo escrito em inglês e português, com inserção de referências a partir do ano de 2000 até 2020.

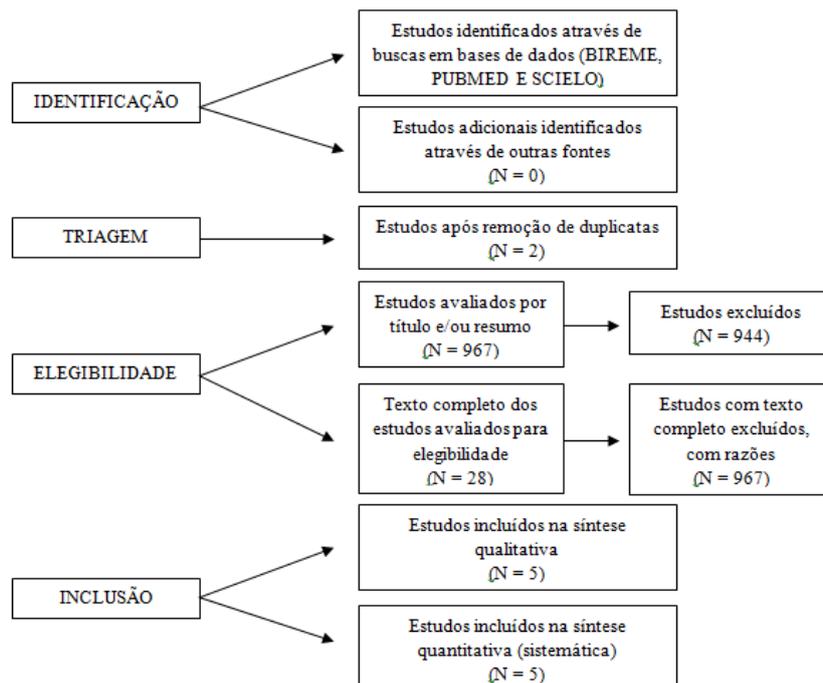
O estudo direcionado foi “A possível relação entre o uso de inibidores de bomba de prótons e neoplasias” em que os domínios e condições de debate são a reação do sistema gástrico com o uso prolongado de IBP's. Foi utilizado como estratégia os descritores de busca a combinação principal “Uso de IBP's + Neoplasias” associando as doenças gástricas e as alterações histológicas que o uso prolongado do fármaco desencadeia, considerando os efeitos colaterais deste uso.

Como critérios de inclusão das publicações foram definidos: artigos publicados em português e inglês, presentes nas bases de dados pré-estabelecidas, no período de 2000-2020; artigos que abordem sobre a importância de relacionar o uso de inibidores de bomba de prótons e neoplasias ou alterações histológicas. Dentre os critérios de exclusão, estão: artigos duplicados, manuais, teses, dissertações e artigos que não contemplaram o que foi buscado nos objetivos desse artigo. A Figura 1 apresenta o fluxograma que contempla o processo de seleção dos artigos que constituem este artigo.

4. Resultados

Para se verificar melhor a quantidade de estudos, pode-se observar a Figura 1, que contempla o processo de seleção dos artigos que constituem este artigo.

Figura 1: Fluxograma de amostragem para seleção de artigos para composição da revisão integrativa. Parnaíba, 2021



Fonte: Autores (2021).

Os estudos selecionados encontram-se sumarizados no Quadro 1, referente a temática inibidores de bomba de prótons e neoplasias.

Quadro 1: Análise de resultados dos artigos inclusos no presente estudo. Parnaíba, 2021.

Autores	Objetivos	Metodologia	Resultados
HUANG, Lei et al.	Para investigar se a aplicação de omeprazol oral induz cânceres de estômago anterior e glandular em camundongos.	Um total de 66 camundongos machos elegíveis foram divididos aleatoriamente em 6 grupos, os quais foram tratados com reagente de controle, omeprazol de baixa (6 mg / kg) e alta dose (30 mg / kg), N-metil-N'-nitro-N- nitrosoguanidina (MNNG, 100 mg / L de água) e MNNG mais omeprazol em dose baixa e alta, respectivamente. Após 24 semanas, as concentrações de fosfatase ácida (ACP) e N-acetil-β-D-glucosaminidase (NAG) no soro e baço foram examinadas, e os níveis de p21 e mTOR no estômago foram detectados.	O índice de peso do baço do camundongo foi menor no grupo omeprazol do que no grupo controle, e nos grupos MNNG mais omeprazol do que no grupo MNNG. No estômago anterior, mais carcinomas foram observados nos grupos MNNG mais omeprazol do que no grupo MNNG. No estômago glandular, existiram mais casos de hiperplasia atípica no grupo MNNG mais omeprazol do que no grupo tratado com MNNG, e um carcinoma foi induzido no grupo MNNG mais omeprazol em alta dose. O omeprazol sozinho causou pequenas alterações patológicas gástricas. O tratamento com omeprazol reduziu os níveis de ACP e NAG no soro e no baço em ambos os subgrupos não tratados com MNNG e tratados com MNNG. No estômago anterior, houve diminuição dos níveis de p21 e mTOR nos grupos tratados com omeprazol do que no grupo controle, e nos grupos MNNG mais omeprazol do que no grupo tratado com MNNG.
LEE, Jeffrey K. et al.	Este estudo avaliou a associação entre o uso de PPI e câncer gastrointestinal.	Realizamos um estudo de caso-controle aninhado em um grande ambiente integrado de saúde com base na comunidade. Os casos eram adultos com câncer gástrico (n = 1.233), colorretal (n = 18.595), fígado (n = 2.329) ou pancreático (n = 567). Cada caso foi pareado com até 10 controles por idade, sexo, raça / etnia, instalação médica e duração da inscrição. A exposição primária foi definida como ≥ 2 anos de fornecimento cumulativo de PPI. Os dados foram obtidos de bancos de dados de farmácia, registro de câncer e prontuário eletrônico. As associações foram avaliadas por meio de regressão logística condicional e ajustadas para vários fatores de confusão. Também avaliamos os riscos de câncer separadamente por dose de PPI, duração do uso e dose e duração.	O uso de PPI ≥ 2 anos não foi associado aos riscos de gástrico (odds ratio [OR]: 1,07, intervalo de confiança de 95% [IC]: 0,81-1,42), colorretal (OR: 1,05, IC 95%: 0,99-1,12), fígado (OR: 1,14, IC de 95%: 0,91-1,43) ou câncer de pâncreas (OR: 1,22, IC de 95%: 0,89-1,67), em comparação com não usuários. Em análises exploratórias, os riscos elevados de câncer foram restritos principalmente àqueles com ≥ 10 anos de uso de PPI, mas nenhuma associação consistente foi encontrada para aumentar a dose de PPI e / ou a duração do uso.
Lundell, L. Et al.	Relatar outras observações em uma coorte estabelecida de pacientes com doença do refluxo gastroesofágico, após 7 anos de acompanhamento.	Da coorte original randomizada para cirurgia anti-refluxo ou omeprazol, 117 e 98 pacientes permaneceram nos braços médico e cirúrgico, respectivamente. As biópsias gástricas foram feitas no início do estudo e ao longo do estudo.	Cinquenta e três cirurgias anti-refluxo e 39 pacientes tratados com omeprazol tiveram <i>infecção por Helicobacter pylori</i> na randomização. Oitenta e três pacientes tratados com omeprazol e 60 pacientes com cirurgia anti-refluxo permaneceram <i>H. pylori</i> negativos ao longo de 7 anos, e nenhuma mudança foi observada na morfologia da mucosa, exceto para uma mudança na população de células endócrinas (hiperplasia linear e difusa, $P = 0,03$). Durante o estudo de 7 anos, muitos pacientes, inicialmente infectados por <i>H. pylori</i> , tiveram a infecção erradicada, deixando apenas 13 pacientes com omeprazol e 12 pacientes com cirurgia anti-refluxo ainda infectados. Nesses pacientes, o omeprazol induziu uma deterioração dos escores de inflamação da mucosa ($P = 0,01$) com um aumento numérico da atrofia glandular.
Rindi, G. et al	O objetivo foi determinar os efeitos de 5 anos de tratamento com rabeprazol ou omeprazol na mucosa gástrica.	Duzentos e quarenta e três pacientes receberam rabeprazol (20 mg ou 10 mg) ou omeprazol (20 mg) uma vez ao dia por até 5 anos, para doença do refluxo gastroesofágico e 51% completaram o período total de 5 anos. Amostras de biópsia gástrica foram coletadas e examinadas para gastrite, infecção por <i>Helicobacter pylori</i> e status de células ECL.	A infecção por <i>H. pylori</i> no corpo gástrico foi mais comum do que no antro e permaneceu constante, enquanto a infecção por <i>H. pylori</i> antral se tornou menos comum com o progresso do estudo. A infecção por <i>H. pylori</i> foi um preditor altamente significativo de pontuações mais altas de gastrite, que foram semelhantes entre os três grupos de tratamento. A hiperplasia de células ECL ocorreu em uma minoria de pacientes e foi associada às concentrações séricas de gastrina. Não foram observados tumores ou displasia de células ECL. Não houve diferenças significativas entre os grupos de tratamento nos graus de gastrite ou hiperplasia de células ECL.
Tan, Mimi Chang; Graham, David Y	Os autores tentaram justificar rigorosamente o preconceito e suas conclusões são	Cheung <i>et al</i> relataram um estudo de base populacional para determinar se o uso de PPI após a erradicação do <i>H. pylori</i> alterou o risco de câncer gástrico subsequente. ¹ A coorte do estudo consistiu em residentes de Hong Kong cuja infecção por <i>H.</i>	A coorte consistiu de 63.397 indivíduos com um acompanhamento médio de 7,6 anos, durante os quais 153 indivíduos (0,24%) desenvolveram câncer gástrico. Usando a análise ajustada pelo escore de propensão, o uso de PPI foi associado a um aumento

	verossímeis. Eles observam que os PPIs causam uma supressão de ácido mais profunda do que os H2RAs. Embora diferentes em estrutura e potência, todos os PPIs suprimem o ácido de forma potente, de modo que é improvável que o efeito esteja relacionado a um PPI específico.	<i>pylori</i> foi curada com terapia tripla contendo claritromicina de 2003 a 2012. Eles excluíram aqueles com gastrectomia anterior, câncer gástrico dentro de 1 ano de terapia com <i>H. pylori</i> , <i>H. pylori</i> falhou erradicação ou úlcera gástrica incidente após a terapia. O desenvolvimento de câncer gástrico incidente foi determinado usando códigos de diagnóstico. Eles tentaram levar em conta o viés de seleção inerente aos estudos observacionais, incluindo um grupo de controle negativo de usuários de antagonista do receptor de histamina-2 (H2RA) com comorbidades semelhantes aos usuários de PPI. Para reduzir ainda mais a confusão, uma segunda coorte de usuários de PPI sem infecção por <i>H. pylori</i> foi comparada a usuários de PPI tratados para <i>H. pylori</i> .	de 2,44 vezes (IC de 95% 1,42 a 4,20) no risco de câncer gástrico em comparação com não usuários. A associação de câncer gástrico foi dependente da dose (uso diário de PPI aumentou o risco 4,55 vezes) e dependente do tempo para uso de PPI (HR 5,04, 6,65, 8,34 para duração de 1, 2, 3 anos, respectivamente). Eles não relataram associação entre o uso de H2RA e o risco de câncer gástrico, apesar do uso mais frequente de H2RA. Quando os usuários de PPI com erradicação de <i>H. pylori</i> foram comparados a usuários de PPI sem <i>H. pylori</i> , o uso de PPI foi associado a uma incidência 8,1 vezes maior de câncer gástrico do que o uso de PPI sem <i>H. pylori</i> infecção.
--	---	--	---

Fonte: Autores (2021).

5. Discussão

Os inibidores de bomba de prótons (IBP's) inibem a parte final da secreção de ácido gástrico por ligação que não pode ser convertida à célula parietal H+ K+ ATPase (a bomba de prótons). Os pacientes que fazem uso desses medicamentos ficam na maioria das vezes com o nível de acidez estomacal relativamente baixa, resultando assim em hipergastrinemia secundária. Por sua vez, a gastrina que tem como função estimular a secreção de ácido gástrico pelas células parietais, induzir o crescimento da mucosa gástrica e intestinal, a secreção de pepsinogênio e a motilidade gástrica, além de não estimular apenas a função das células que fazem a liberação e produção de histamina (ECL), mas também tem um efeito trófico na mucosa e na célula ECL (Jianu, C. S. et al, 2012).

Com isso, a hipergastrinemia é causada por falta de acidez normal, que pode ser observada em pacientes que apresentam gastrite atrófica, ou devido a gastrinoma com aumento da secreção de ácido gástrico. A neoplasia e hiperplasia das células ECL foram vistas em pacientes com gastrite atrófica, gastrinoma esporádico, e em pacientes com gastrinoma como parte de MEN I (Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1). O tratamento com IBP's eficientes na secreção de ácido causa hiperplasia das células ECL no homem, alguns estudos mostraram que há três relatos de tumores neuroendócrinos gástricos que se evoluíram após o tratamento de longo prazo com bloqueador H-2 / IBP (Jianu, C. S. et al, 2012).

Em consequência ao uso indiscriminado dos inibidores de bomba de prótons (IBPs), em especial o omeprazol, foram realizados inúmeros estudos que tiveram como objetivo a relação dos IBPs com a carcinogênese gástrica, sobretudo em animais que foram infectados com *Helicobacter pylori* (*Hp*). Dentre esses estudos, tem-se a administração de IBPs em camundongos, em que, resultou na elevação do número de células parietais, que aumentou a expressão de proteínas de transporte de íons ou água, sendo assim, relacionada ao desenvolvimento de pólipos da glândula fúndica. A indução da hipergastrinemia, por desfalque ácido, proporcionou hiperplasia da mucosa (Huang, Lei et al, 2017).

Dessa maneira, um estudo de 5 anos com tratamento de IBP's mostrou que o medicamento não foi prejudicial para a mucosa gástrica, ao contrário da bactéria *H. Pylori* que foi demonstrada como um fator importante para gastrite. Além do mais, com base em estudos observacionais demonstrou que a hiperplasia de células ECL vista nos pacientes que estavam fazendo o tratamento com IBP é leve e observou que não avançou para neoplasia ou displasia (Rindi, et al, 2005).

Ademais, outro estudo utilizando esquilo da Mongólia que foram infectados com *Hp*, retratou o desenvolvimento da gênese do adenocarcinoma após a aplicação de IBPs à longo prazo, sendo relacionada à evolução da gastrite atrófica. Além disso, demais estudos realizados com ratos medicados com IBPs apresentaram predominância de lesões neoplásicas invasivas em esôfago distal. Sobre a análise da relação entre a aplicação de IBPs e a carcinogênese associado a um composto N-nitroso não específico para camundongos, retratou que ao medicados com omeprazol, principalmente em dose alta e em um longo

período, a ocorrência de tumor e displasia gástrica nos camundongos estimulados com esse composto, teve um aumento considerável (Huang, Lei et al, 2017).

Porém, o uso solitário do omeprazol não apresentou malignidade, apesar da administração de IBPs poder desencadear hipergastrinemia através da supressão da criação de ácido gástrico, que promove nutrição aos epitélios da mucosa gástrica, desencadeando à sua proliferação, sendo assim, um dos mecanismos tumorigênicos dos inibidores de bombas de prótons. Portanto, de acordo com esse estudo, o uso prolongado dos IBPs por si só não desenvolveu câncer notavelmente, mas mostrou que associado ao elevado consumo de nitrosamina, em animais, poderia apressar de forma significativa a carcinogênese gástrica (Huang, Lei et al, 2017; Lundell, L. et al, 2006).

Desse modo, ao relacionar o uso de inibidores de bomba de prótons com o câncer gástrico após a erradicação do *H. pylori* no organismo, observa-se que ao finalizar a terapêutica para essa infecção e estabelecendo a recuperação do paciente, ocorre uma interrupção da cascata inflamação-atrofia-metaplasia-câncer. Com o desaparecimento da bactéria ocorre uma interrupção da inflamação e como consequência as células parietais restauram suas funções, além de surgir novas células parietais e regula a secreção ácida, desencadeando assim a elevação da acidez da mucosa gástrica (Tan, Mimi Chang; Graham, David Y, 2018).

No entanto, em pacientes curados para *H. Pylori*, sem atrofia completa e com o retorno da geração de ácido gástrico, tem-se um ambiente inóspito intragástrico para essas bactérias carcinogênicas (TAN, Mimi Chang; Graham, David Y, 2018). Portanto, o uso contínuo de IBPs após a cura do *H. pylori* pode elevar de forma indireta o risco de câncer gástrico em pacientes específicos com alto fator de risco, como por exemplo idosos, concedendo a manutenção de uma intolerante microbioma a ácido que produz o carcinógeno (Lee, Jeffrey K. et al, 2020).

É imprescindível salientar que o câncer gástrico está associado à inflamação, podendo ser desencadeado por uma indução por *H. pylori* que inflama a mucosa gástrica causando um dano gradual da mucosa, sendo diretamente proporcional a gravidade da inflamação com a virulência do *Hp* e a habilidade genética do hospedeiro de desenvolver uma resposta inflamatória. Esse dano na mucosa e a atrofia gástrica longa propicia hipocloridria ou acloridria e uma elevada incidência no risco de câncer (Lee, Jeffrey K. et al, 2020). Dessa forma, pacientes que fazem o uso de IBPs e apresentam hipocloridria ou acloridria pode reduzir os benefícios da elevação da acidez gástrica e proporcionar a prática de um microbioma produtor de carcinógeno, abolindo então, de forma parcial, os efeitos benéficos da erradicação do *Hp* (Tan, Mimi Chang; Graham, David Y, 2018).

Outrossim, estudos demonstram que o uso contínuo de IBPs durante 2 anos não foi relacionado com a elevação dos riscos de câncer gastrointestinal, apesar do uso desses medicamentos durante 10 anos apresentarem riscos aumentados de câncer, nenhuma relação consistente foi achada. Logo, a relação entre a ingestão crônica de IBP e o desenvolvimento da neoplasia gástrica ainda não foi estabelecida, apesar de existirem alterações histológicas, como a associação do aumento do pH gástrico, em resultado do uso prolongado, e com a hiperprodução de gastrina que desencadeia efeito nas células ECL (Lee, Jeffrey K. et al, 2020).

6. Conclusão

Sobre a possível relação entre o uso de inibidores de bomba de prótons e neoplasias é importante ressaltar que sendo feito uso contínuo e em terapia de longo prazo, essa classe de medicamento desencadeou uma hipergastrinemia em uma grande maioria dos pacientes e uma elevada incidência de hiperplasia de células ECL. Em relação a sua associação com o *H. pylori*, pacientes positivados que fizeram tratamento com IBPs por um longo período, apresentaram um aumento no risco de atrofia do corpo comparado com os pacientes que negativaram para *Hp*. Por fim, não houve comprovação da associação dos IBPs com a indução ou elevação dos riscos para neoplasias.

Referências

- Bittencourt, P. F. S. et al. (2006). Úlcera péptica gastroduodenal e infecção pelo *Helicobacter pylori* na criança e adolescente. *Jornal de Pediatria*, 82(5), 325-34.
- Chinzon, D. et al. (2006). Refluxo gastroesofágico diagnóstico e tratamento. *Rev AMRIGS*, 50(3), 251-63
- Ddine, L. C., Ddine, C. C., Rodrigues, C. C. R., Kirsten, V. R., & Colpo, E. (2012). Fatores associados com a gastrite crônica em pacientes com presença ou ausência do *Helicobacter pylori*. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, 25, 96-100.
- de Carvalho, A. S. (2000). Úlcera péptica. *J. pediatr.* S127-S134.
- De Lima, A. P. V., & Filho Neto, M. D. A. (2013). Efeitos em longo prazo de inibidores da bomba de prótons. *BJSR*.
- Forgacs, I., & Loganayagam, A. (2008). Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ (Clinical research ed.)*, 336(7634), 2-3. <https://doi.org/10.1136/bmj.39406.449456.BE>
- Henry, M. A. C. D. A. (2014). Diagnóstico e tratamento da doença do refluxo gastroesofágico. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, 27, 210-215.
- Hoefler, R., & Leite, B. F. (2009). Segurança do uso contínuo de inibidores da bomba de prótons. *Farmacoterapêutica*, 14(1-2), 1-3.
- Huang, L., Qi, D. J., He, W., & Xu, A. M. (2017). Omeprazole promotes carcinogenesis of fore-stomach in mice with co-stimulation of nitrosamine. *Oncotarget*, 8(41), 70332.
- Jianu, C. S., Fossmark, R., Viset, T., Qvigstad, G., Sjørdal, O., Mårvik, R., & Waldum, H. L. (2012). Gastric carcinoids after long-term use of a proton pump inhibitor. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 36(7), 644-649. <https://doi.org/10.1111/apt.12012>
- Joo, M. K., Park, J. J. & Chun, H.J. (2019). Proton pump inhibitor: The dual role in gastric cancer. *World J Gastroenterol* ; 25(17): 2058-2070 [PMID: 31114133 DOI: 10.3748/wjg.v25.i17.2058].
- Lee, J. K., Merchant, S. A., Schneider, J. L., Jensen, C. D., Fireman, B. H., Quesenberry, C. P., & Corley, D. A. (2020). Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Gastric, Colorectal, Liver, and Pancreatic Cancers in a Community-Based Population. *The American journal of gastroenterology*, 115(5), 706-715. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000591>
- Lundell, L., Havu, N., Miettinen, P., Myrvold, H E, Wallin, L., Julkunen, R., Levander, K., Hatlebakk, J G, Liedman, B., Lamm, M., Malm, A., Walan, A. e (2006). Alterações da arquitetura da mucosa gástrica durante a terapia de omeprazole a longo prazo: resultados de um ensaio clínico randomizado. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 23: 639-647. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02792.x>
- McCarthy, D. M. (2020). Uso de inibidores da bomba de prótons, hipergastrinemia e carcinoides gástricos - qual é a relação? *Jornal internacional de ciências moleculares*, 21 (2), 662.
- Morschel, C. F., Mafra, D., & Eduardo, J. C. C. (2018). Inibidores da bomba de prótons e sua relação com a doença renal. *Brazilian Journal of Nephrology*, 40, 301-306.
- Nasser, S. C., Slim, M., Nassif, J.G. & Nasser, S. M. (2015). Influence of proton pump inhibitors on gastritis diagnosis and pathologic gastric changes. *World J Gastroenterol*. 21(15): 4599-4606; 10.3748/wjg.v21.i15.4599.
- Ramakrishnan, K., & Salinas, R. C. (2007). Peptic ulcer disease. *American family physician*, 76(7), 1005-1012.
- Rang, H.P. et al. (2007). *Farmacologia*. (6a ed.), Elsevier, 829 p.
- Rindi, G., Fiocca, R., Morocutti, A., Jacobs, A., Miller, N., & Thjodleifsson, B. (2005). Effects of 5 years of treatment with rabeprazole or omeprazole on the gastric mucosa. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 17(5), 559-566.
- Souza, I. K. F. D., Silva, A. L. D., Araújo, A. J. D., Santos, F. C. B., & Mendonça, B. P. C. K. (2013). Análise qualitativa das alterações anatomopatológicas na mucosa gástrica decorrentes da terapêutica prolongada com inibidores da bomba de prótons: estudos experimentais x estudos clínicos. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, 26, 328-334.
- Tan, M. C., & Graham, D. Y. (2018). Proton pump inhibitor therapy after *Helicobacter pylori* eradication may increase the risk of gastric cancer. *BMJ evidence-based medicine*, 23(3), 111-112.
- Teixeira, T. F., Souza, I. D., & Rocha, R. D. R. (2016). *Helicobacter pylori*: infecção, diagnóstico laboratorial e tratamento. *Percurso Acadêmico*, 6(12), 1-11.
- Wang, J., Shan, F., Li, S., Li, Z., & Wu, Q. (2021). Effect of administration of a proton pump inhibitor for ulcerative differentiated early gastric cancer prior to endoscopic submucosal dissection. *Digestive Endoscopy*, 33(6), 939-947.
- Wannmacher, L. (2004). Inibidores da bomba de prótons: indicações racionais. *Uso Racion Medicam Temas Seleccionados*, 2, 1-6.