



Efeitos do uso prolongado de Inibidores de Bomba de Prótons e neoplasias

Effects of prolonged use of Proton Pump Inhibitors and neoplasms

Efectos del uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones y neoplasias

Lorena Tedesco Ribeiro¹, Mellory Mendes Pereira Bragatto¹, Stella Suely Martins Rodrigues¹, Josemildo Alves da Silva Filho¹, Camilla Correa Graciano Cabral¹, Felipe Matias Couto¹, Luíz Justino de Aguiar Neto¹, Márcia Cristina Monteiro Guimarães¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar a prevalência do câncer com o uso prolongado dos Inibidores de Bomba de Prótons (IBPs). **Métodos:** Estudo de Revisão Integrativa da Literatura de caráter exploratório emergindo da problemática "Qual a prevalência e riscos do câncer com o uso prolongado dos medicamentos Inibidores de Bomba de Prótons?" nas bases Scientific Electronic Library Online (SciELO), U. S. National Library of Medicine (PubMed), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e Embase, entre 2011-2021. **Resultados:** A partir da análise quali-quantitativa dos 28 estudos incluídos na revisão, 78,6% expõem relação positiva ao uso prolongado dos IBPs e prevalência de câncer, com positividade para gástrico (86,7%), pâncreas (80%), hepático (75%), gastrointestinal (66,7%), esôfago, trato biliar (50%) e colorretal (44,4%). **Considerações finais:** Observa-se divergência literária quanto ao uso prolongado dos IBPs e neoplasias, entretanto, os resultados transcorrem uma maior frequência para estudos abordando uma associação significativa positiva ao uso prolongado e câncer gástrico, colorretal, esôfago, pâncreas, trato biliar, hepático e gastrointestinal. Contudo, embora seus benefícios bem descritos na literatura, o presente estudo apresenta indícios suficientes para recomendação do uso racional dos IBPs considerando critérios e monitoramento dos indivíduos submetidos a tratamentos com tais fármacos.

Palavras-chave: Inibidores de Bomba de Prótons, Neoplasias, Câncer Gastrointestinal.

ABSTRACT

Objective: To analyze the prevalence of cancer with the prolonged use of Proton Pump Inhibitors (PPIs). **Methods:** Integrative Literature Review study of exploratory nature emerging from the problematic "What is the prevalence and risks of cancer with prolonged use of Proton Pump Inhibitor drugs?" in the Scientific Electronic Library Online (SciELO), U.S. National Library of Medicine (PubMed), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) and Embase databases, between 2011-2021. **Results:** Based on the qualitative analysis of the 28 studies included in the review, 78.6% exposed a positive relationship to prolonged use of PPIs and prevalence of cancer, with positivity for gastric (86.7%), pancreas (80%), hepatic (75%), gastrointestinal (66.7%), esophagus, biliary tract (50%) and colorectal tract (44.4%). **Final considerations:** There is a literary divergence regarding the prolonged use of PPIs and neoplasms, however, the results are more frequent for studies addressing a significant positive association with prolonged use and gastric, colorectal, esophagus, pancreas, hepatic and gastrointestinal cancer. However, although its benefits well described in the literature, the present study presents sufficient evidence to recommend the rational use of PPIs considering criteria and monitoring of individuals submitted to treatments with such drugs.

Keywords: Proton Pump Inhibitors, Neoplasms, Gastrointestinal Cancer.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la prevalencia del cáncer con el uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones (IBP). **Métodos:** Estudio integrativo de revisión de la literatura de naturaleza exploratoria que surge de la problemática "¿Cuál es la prevalencia y los riesgos del cáncer con el uso prolongado de medicamentos inhibidores de la bomba de protones?" en las bases de datos Scientific Electronic Library Online (SciELO), U.S. National Library of Medicine (PubMed), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) y Embase, entre 2011-2021. **Resultados:** Con base en el análisis cualitativo-cuantitativo de los 28 estudios incluidos en la

¹ Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ), Belém – PA.

revisión, el 78,6% expuso una relación positiva con el uso prolongado de IBP y la prevalencia de cáncer, con positividad para gástrico (86,7%), páncreas (80%), hepático (75%), gastrointestinal (66,7%), esófago, tracto biliar (50%) y tracto colorrectal (44,4%). **Consideraciones finales:** Existe una divergencia literaria con respecto al uso prolongado de IBP y neoplasias, sin embargo, los resultados son más frecuentes para los estudios que abordan una asociación positiva significativa con el uso prolongado y el cáncer gástrico, colorrectal, esófago, páncreas, hepático y gastrointestinal. Sin embargo, aunque sus beneficios están bien descritos en la literatura, el presente estudio presenta evidencia suficiente para recomendar el uso racional de los IBP considerando criterios y seguimiento de los individuos sometidos a tratamientos con dichos fármacos.

Palabras clave: Inhibidores de la Bomba de Protones, Neoplasias, Cáncer Gastrointestinal.

INTRODUÇÃO

Os Inibidores de Bomba de Prótons (IBPs) constituem um grupo de sete medicamentos amplamente utilizados em problemas do trato gastrointestinal superior, com ação de bloqueio à etapa de liberação do ácido gástrico por meio da inibição irreversível da H⁺ K⁺ ATPase – bomba de prótons – nas células parietais gástricas, portanto, reduzindo em até 95% da produção e secreção diária de ácido gástrico (AHN JS, et al., 2012; 2013; HWANG IC, et al., 2017; KAMAL H, et al., 2021).

A partir disso, o retorno ácido normalizado ocorre após a síntese de novas moléculas de enzima H⁺/ K⁺ ATPase na porção membrana apical, contudo, por 24 a 48 horas a secreção permanece suprimida após sua eliminação plasmática (meia vida 90 minutos) e, conseqüentemente, o retorno completo da secreção chega a 5 dias a partir da interrupção no tratamento adequado (KAMAL H, et al., 2021; MELO IO, et al., 2021).

No mais, ressalta-se que a metabolização desses fármacos ocorre no fígado pelo complexo citocromo P450, o que pode influenciar na biotransformação de outros fármacos devido alteração na acidez estomacal. Nesse sentido, o uso crônico desses inibidores emerge como uma preocupação ao fator de serem administrados em dose única diária e afetar diretamente a secreção ácida durante 2 a 4 dias (FINCK EM e SUGAWARA AM, 2021; MELO IO, et al., 2021).

De acordo com Melo IO, et al (2021), somente em 2006, os gastos com os IBPs foram de 595 milhões de euros e 872 milhões de dólares na Inglaterra e 7 bilhões de libras no mundo e, atualmente, correspondem a cerca de 10 bilhões anuais. Assim, segundo Finck EM e Sugawara AM (2021) e Paiva AA, et al. (2021), a ampla prescrição dos IBPs tornou-se uma realidade no Brasil e no mundo considerando seus benéficos no tratamento de diversas patologias e melhora das manifestações clínicas, dentre elas: profilaxia de lesões gastrintestinais relacionadas ao uso crônico Anti-Inflamatórios Não-Esteróides (AINE), problemas pépticos, refluxo gastresofágico e prevenção e/ou supressão do câncer.

Contudo, devido ampla recomendação, a falta de inspeção e venda livre desses fármacos, o uso indiscriminado tornou-se uma realidade e, com isso, o aumento de eventos adversos com elevada taxa de morbimortalidade (BRUSSELAERS N, et al., 2018; WALDUM HL, et al., 2019; PAIVA AA, et al., 2021). Em estudo de Finck EM e Sugawara AM (2021), relatam que existe o uso racional, por tempo delimitado e dose adequada considerando a condição clínica individual e os riscos e benefícios interpostos ao uso do IBPs, entretanto, a facilidade na obtenção de tais medicamentos, alto nível de confiança e baixa toxicidade trouxe à tona realidades contrárias à tal eficácia medicamentosa e, portanto, uma possível relação com lesões gastrointestinal e a evolução ao câncer.

De acordo com Paiva AA, et al. (2021), o ácido gástrico é um mecanismo de defesa contra microrganismos e sua inibição crônica favorece a incidência de efeitos adversos que, geralmente, transcorrem em leves e passageiros, contudo, a possibilidade de eventos de maior gravidade é um fato que, embora raro, tem como principais conseqüências a nefrite aguda intersticial, hiponatremia, hipopotassemia, hipomagnesemia, pancreatite, síndrome de Stevens Johnson e inflamação crônica que favorecem a hiperplasia de células gastrointestinais, sobretudo, parietais e do epitélio biliar e hepático, além de estase biliar e infecções entéricas.

Entretanto, embora relatos publicados quanto a associação do uso prolongado de IBPs e neoplasias, os achados ainda são inconsistentes e, de acordo com Hwang IC, et al. (2017), são falhos em resultados experimentais e evidências clínicas. Para tal afirmação, a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2020) estabelece as neoplasias como um processo complexo, multifatorial e um dos maiores problemas de saúde pública no mundo caracterizado pela transformação e divisão desordenada, de forma acelerada, de células normais em células anormais (tumoriais) a partir de um processo prescrito em vários estágios.

Segundo Santos FAC, et al. (2019) e Silva WCF, et al. (2021), as neoplasias gastrointestinais fornecem um impacto significativo aos serviços de saúde, sobretudo, devido sua elevada contribuição nas taxas de mortalidade e gastos orçamentários no Sistema Único de Saúde (SUS); referente à neoplasia hepática e vias biliares, ocupam a sétima posição entre as mais incidentes e a segunda maior causa de morte por câncer no mundo, sendo responsável por 8,2% de todas as mortes por neoplasia; quanto a neoplasia no pâncreas, posiciona-se no sétimo lugar referente a mortalidade por câncer no mundo, estando em quarta posição no Brasil; para câncer de estômago, o sexto lugar em incidência e o terceiro em mortalidade, portanto, emergentes como um problema de impacto à saúde pública.

Nesse sentido, reconhecendo o impacto significativo do câncer, seu caráter multifatorial e o uso prolongado de IBPs como uma possível contribuição à prevalência e um fator de risco de extrema relevância e significativo no contexto social, são necessários estudo com vista na compreensão e implicações na prática clínica e pesquisas adicionais para determinar a real constituição e associação entre exposição aos IBPs e a indução ao câncer. Nesse aspecto, o presente estudo emerge respaldado na revisão integrativa como forma de ampliar e aprimorar o conhecimento acerca do uso prolongado dos IBPs e o acometimento ao câncer, tendo por objetivo analisar a prevalência do câncer com o uso prolongados dos Inibidores de Bomba de Prótons (IBPs).

MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura (RIL) com carácter exploratória onde, segundo Souza IKF, et al. (2010) é considerada a abordagem mais vasta dentre as metodologias de revisão, permitindo a inclusão de estudos experimentais e não experimentais para uma compreensão ampla do contexto analisado. O presente estudo foi conduzido a partir de seis (06) etapas coligadas e estruturadas a partir da pergunta norteadora/questão problema: *Qual a prevalência e riscos do câncer com o uso prolongado dos medicamentos Inibidores de Bomba de Prótons (IBPs)?* (1). Com essa definição, foi realizado a revisão propriamente dita (2); coleta de dados (3); análise crítica dos estudos incluídos (4); discussão dos resultados (5) e explanação da revisão integrativa (6).

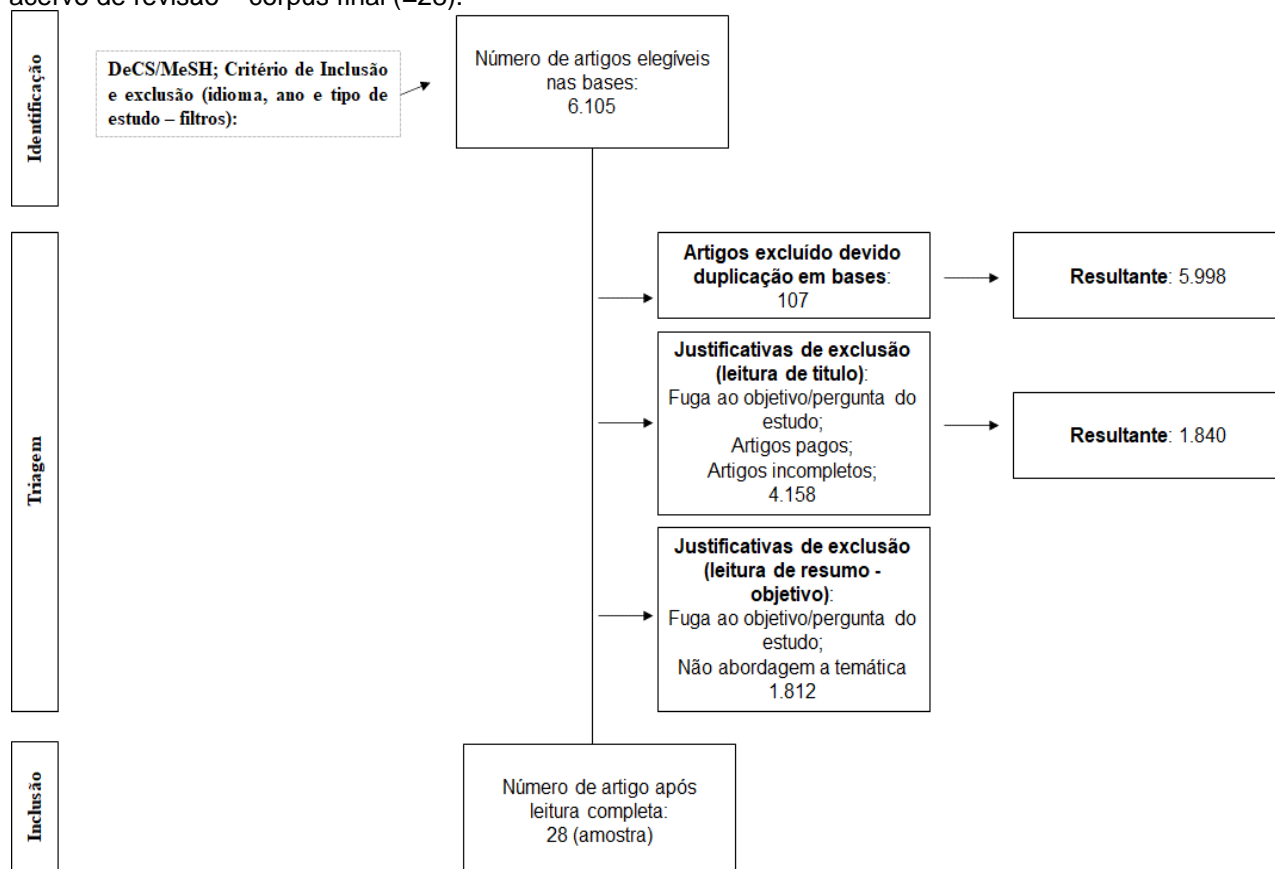
A busca na literatura foi realizada nas bases de dados *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), *U. S. National Library of Medicine* (PubMed), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) e Embase no período de 2011 a 2021, com descritores Inibidores de bomba de prótons/*Proton Pump Inhibitors*; Neoplasia/*Neoplasia*; Câncer/*Cancer* e Lesões pré-cancerosas/*Precancerous condition*, devidamente consultados e indexadas no sistema de metadados: *Medical Subject Headings* (MeSH) e Descritores em Ciência da Saúde (DeCS), combinados com operadores booleanos “AND” e “OR” para promover a união e a intersecção entre os termos.

Como critérios de inclusão: artigos originais completos disponíveis na íntegra, essencialmente estudos observacionais (transversais, caso-controle, coorte), ensaios clínicos (randomizados) e revisões (sistemática, metanálise e literatura), nos idiomas português e inglês que abordassem a temática específica do uso de IBPs e câncer, no período de 2011 a 2021. Como critérios de exclusão: estudos de monografias, dissertações, teses e consensos. Além de estudos que não contemplavam o objetivo/problemática da pesquisa, artigos pagos, incompletos, fora do período estabelecido (2011-2021), duplicados em bases de dados e publicações em outros idiomas. A análise dos dados foi realizada de forma descritiva, com a finalidade de proporcionar uma análise a partir da identificação de variáveis de interesse e contexto-chave conforme proposto nos objetivos. Os dados foram tabulados e armazenados utilizando o programa *Microsoft Excel*® 2016 em formatos de figuras e quadros contendo informações sobre: autor/ano, objetivo,

tipo de estudo, principais resultados e conclusão; e uma abordagem quali/quantitativa dos estudos com relação positiva ao uso prolongado de IBPs e câncer, considerando a localidade de cânceres (tipo de câncer) encontrados nesses estudos.

Devido desenho metodológico ser baseado em uma pesquisa exclusivamente com dados secundários, não houve necessidade de registro e avaliação pelos Comitês de Ética em Pesquisa/Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CEP/CONEP), portanto, seguindo integralmente à Resolução 466/2012 e 510/2016. No mais, as questões éticas referentes aos direitos autorais foram respeitadas, tão logo, devidamente referenciadas. A partir das etapas de seleção, inicialmente, foram considerados um total de 6.105 artigos identificados por meio de busca eletrônica nas bases de dados com aplicação dos filtros adotando critérios de inclusão e exclusão de elegibilidade (idioma, ano e tipo de estudo). A partir disso, com aplicação dos demais critérios, foram incluídos 28 artigos para contemplar o acervo bibliográfico (**Figura 1**).

Figura 1 – Diagrama de fluxo representando o processo de seleção das produções para caracterização do acervo de revisão – corpus final (=28).



Fonte: Ribeiro LT, et al., 2024.

RESULTADOS

A partir das etapas previamente descritas na **Figura 1** realizadas sob as plataformas: SciELO, PubMed, MEDLINE e Embase, foram consideráveis legíveis 6.105 artigos por meio dos critérios de idioma, ano e tipo de estudo, sendo essa análise baseada na leitura de título; posteriormente, um total de 6.077 estudos foram excluídos devido a duplicidade nas bases, fuga ao objetivo e temática de estudo, artigos incompletos (somente resumo disponível) e artigos disponíveis somente a partir da compra, tendo como base uma análise por título e resumo, portanto, resultando em 28 artigos lidos na íntegra pelos autores, os quais apresentaram-se dentro dos padrões de inclusão, sendo agrupados segundo variáveis: autor/ano, objetivo, principais resultados e conclusão (**Quadro 1**).

Quadro 1 – Caracterização do acervo de revisão segundo autor/ano (2011-2021), objetivo, principais resultados e conclusão.

Autor/ano	Objetivo	Resultados	Conclusão
ABRAHAM I D, et al (2021)	Determinar se novos usuários de inibidores da bomba de prótons (IBPs) estão em risco aumentado de câncer gástrico em comparação com novos usuários de antagonistas do receptor de histamina-2 (H2Ras).	Após um acompanhamento médio de 5,0 anos, o uso de IBPs foi associado a um aumento de 45% no risco de câncer gástrico em comparação com o uso de H2RAs (HR 1,45, IC – Intervalo de Confiança-95% 1,06 a 1,98). O número necessário para causar danos foi de 2.121 e 1.191 por cinco e 10 anos após o início do tratamento, respectivamente. Os HRs aumentaram com a duração cumulativa, equivalentes cumulativos de omeprazol e tempo desde o início do tratamento. Os resultados foram consistentes em várias análises de sensibilidade.	Os achados deste grande estudo de coorte populacional indicam que o uso de IBPs está associado a um risco aumentado de câncer gástrico em comparação com o uso de H2RAs, embora o risco absoluto permaneça baixo.
SEGNA D, et al (2021)	Investigar inibidores da bomba de prótons (IBP) e o risco de Câncer gástrico (GC).	Foi encontrado risco aumentado de GC em usuários de IBP [OR -odds ratio-: 1,94 (IC 95%): 1,47-2,56; p < 0,01] com alta heterogeneidade estatística (I ² = 82%). A prevalência de GC agrupada foi de 0,6% (IC 95%: 0,1–4%) entre usuários de IBP e 0,2% (IC 95%: 0,04–1%) entre não usuários. Análises estratificadas indicaram um aumento de risco significativo em regiões não cárdia (OR: 2,20, IC 95%: 1,44-3,36, I ² = 77%) com uma tendência não significativa semelhante nas regiões cárdia (OR: 1,77, IC 95%: 0,72 -4,36, I ² = 66 %). Não houve aumento de GC com durações mais longas de exposição ao IBP (<1 ano: OR: 2,29, IC 95%: 2,13-2,47, I ² = 0%; 1-3 anos: OR: 1,46, IC 95%: 0,53-4,01, I ² = 35%; >3 anos: OR: 2,08, IC 95%: 0,56-7,77, I ² = 61%).	Risco de GC quase duas vezes maior entre os usuários de IBP em comparação com os controles. As indicações para o tratamento com IBP devem ser verificadas, o uso de IBP deve ser evitado e o IBP não indicado não deve ser prescrito sempre que possível.
KAMAL H, et al (2021)	Avaliar se o uso prolongado de inibidores da bomba de prótons (IBPs) aumenta o risco de carcinoma do trato biliar.	Dos 738.881 usuários de IBP (Média de 5,3 anos), a prevalência ao desenvolvimento de câncer de vesícula biliar foi de 206 (0,03%) e 265 (0,04%) câncer extra-hepático e 131 (0,02%) intra-hepático correspondendo a Taxa de Incidência Padronizada (SIRs) de 1,58 (IC 95%, 1,37). -1,81), 1,77 (IC 95%, 1,56-2,00) e 1,88 (IC 95%, 1,57-2,23), respectivamente. O uso de manutenção de IBP foi fortemente associado ao câncer de vesícula biliar (SIR = 8,92; IC 95%, 7,22-10,91) e câncer do ducto biliar extra-hepático (SIR = 10,99; IC 95%, 8,35-14,21). O risco de câncer de vias biliares extra-hepáticas foi consistentemente maior entre os usuários de IBP de longo prazo para todos os grupos de indicação, com o maior risco de refluxo gastroesofágico (SIR = 3,07; IC 95%, 2,34-3,96).	Neste estudo, o uso prolongado de IBPs foi associado a um risco aumentado de câncer de vesícula biliar, intra-hepático e de ducto biliar extra-hepático em comparação com a população geral.

Autor/ano	Objetivo	Resultados	Conclusão
PATEL A, et al (2021)	Resumir o conhecimento atual sobre a relação entre IBP e Câncer de Colorretal (CCR).	Uso dos IBPs não estimulam o desenvolvimento do CCR ao efeito trófico da gastrina, mas pode, paradoxalmente, inibi-lo. Também se sugere que o IBP pode ter propriedades benéficas para o tratamento do CCR. Os IBPs parecem ter propriedades antitumorais (omeprazol, pantoprazol) e são potenciais inibidores da proteína quinase (pantoprazol, ilaprazol) e agentes quimiosensibilizantes (pantoprazol). Estudos epidemiológicos atuais sugerem que não há associação causal entre o uso de IBP e o aumento do risco de CCR.	Observa-se um efeito inibitório inesperado do IBP na carcinogênese do CCR por meio de vários mecanismos potenciais. Esta revisão identifica que diferentes agentes IBP podem ter efeitos diferenciais no tratamento do CCR, com implicações práticas. Estudos prospectivos são necessários para delinear essa relação e avaliar o papel de agentes individuais de IBP.
ZENG R, et al (2021)	Avaliar o efeito do uso de IBP em cânceres do trato digestivo.	Em 32 publicações contendo 4.355.254 participantes, o uso de IBP está associado a prevalência e um risco aumentado de câncer geral do trato digestivo (RR = 1,63, intervalo de confiança de 95% (IC) 1,33 a 2,00). O uso de IBP está correlacionado com aumento de câncer gástrico (RR = 1,78, IC 95% 1,38 a 2,31), câncer de pâncreas (RR = 1,72, IC 95% 1,05 a 2,82) e câncer de fígado (RR = 1,62, IC 95% 1,04 a 2,52), mas não de câncer de esôfago (RR = 2,06, IC 95% 0,65 a 6,57) e câncer colorretal (RR = 1,24, IC 95% 0,93 a 1,66). A associação entre IBP e câncer do trato digestivo é mais forte em pessoas com exposição mínima. Quando a dose ou duração diária definida cumulativa aumenta, os riscos diminuem e tornam-se insignificantes. A avaliação pelos critérios de Bradford Hill indica fraca evidência de causalidade.	Uma relação causal entre o uso de IBP e cânceres do trato digestivo não é apoiada pelas evidências na revisão atual. Preocupações sobre os efeitos colaterais cancerígenos do IBP podem ser infundadas.
LEI WY, et al (2021)	Investigar a associação entre o uso de IBPs e câncer colorretal (CCR) usando uma grande co-orte populacional e examinar se os IBPs podem diferir em relação ao risco de CCR.	Entre os 45.382 usuários elegíveis de IBPs, 172 (0,4%) desenvolveram CCR durante um acompanhamento médio de 5,4 anos. O uso de IBP foi associado a prevalência maior de CCR com um HR ajustado de 2,03 (IC 95% 1,56–2,63, P < 0,001). Houve aumento com o uso mais frequente de IBPs (HR 1,59, IC 95% 1,19–2,14; 2,59, IC 95% 1,84–3,65 e 4,33, IC 95% 2,75–6,80 para ≤ 30 cDDD por ano, 30–90 cDDD por ano e ≥ 90 cDDD por ano, respectivamente). Houve também uma tendência estatisticamente significativa para um aumento com o uso de IBP a longo prazo por mais de um ano. Todos os IBPs, exceto pantoprazol e rabeprazol, foram associados a ao aumentado de CCR.	O presente estudo sugere que o uso de IBPs pode aumentar o risco de CCR de forma dose dependente.

Autor/ano	Objetivo	Resultados	Conclusão
KUIPER J, et al (2020)	Investigar o risco de câncer colorretal após o uso de inibidores da bomba de prótons em uma coorte vinculada do banco de dados de médicos do registro de câncer.	Entre 1.041 casos (53%) e 4.161 controles (53%) já usaram um inibidor da bomba de prótons, produzindo uma razão de chances (OR) de 1,08 (intervalo de confiança de 95% (IC) 0,97-1,21). O uso atual apresentou o maior OR (1,30 (IC 95% 1,16-1,47)). O uso prolongado de inibidores da bomba de prótons (≥4 anos) não foi associado ao câncer colorretal (OR 0,92 (IC 95% 0,76-1,11)). Uma variação no OR para o estágio do tumor e subsítio do tumor foi observada com o OR mais alto para o tumor do estágio I (1,28 (IC 95% 0,87-1,87)) e cólon proximal (1,19; IC 95% 0,87-1,63).	Nenhum risco aumentado de câncer colorretal foi observado com o uso de inibidores da bomba de prótons. O uso atual foi associado a uma maior probabilidade de ser diagnosticado com câncer colorretal, mas isso é provavelmente o resultado de causalidade reversa. Nenhum risco aumentado foi observado para o uso a longo prazo de inibidores da bomba de prótons.
SONG HJ, et al (2020)	Determinar o impacto do uso de IBP no câncer de fígado e/ou morte entre pacientes com doença hepática crônica (DHC).	Incluindo 173.894 pacientes foram selecionados, os indivíduos com DHC que usaram IBPs tiveram um risco 67% maior de desenvolver carcinoma hepatocelular (CHC) em comparação com não usuários (RR, 1,67; IC 95%, 1,12–2,50; I ² = 92%). Relacionando IBP à mortalidade geral, observamos um aumento de 57% no risco de mortalidade em usuários de IBP com DHC em comparação com não usuários de CHC (RR: 1,57; IC 95%, 1,24–1,99; I ² = 69%).	O uso de IBP foi associado a um risco aumentado de CHC e mortalidade em pacientes com DHC, sugerindo que as prescrições de IBP em pacientes com DHC devem ser consideradas com cuidado.
CAMILO SMP, et al (2020)	Avaliar o número de células G - produtoras de gastrina -, células D – produtoras de somatostatina - e células ECL - produtoras de histamina -, em pacientes com uso crônico de inibidores de bomba de prótons, com ou sem infecção pelo <i>Helicobacter pylori</i> .	A maioria dos pacientes 53 (65,4%) usava omeprazol em dose de 20 mg por dia, 23 (28,4%) 40 mg e três (3,7%) 60 mg. Os demais (2) usavam pantoprazol 40 mg/dia. Quanto ao tempo de uso, dividiu-se os pacientes usuários crônicos de IBP em dois grupos: aqueles que usavam IBP por período de 6-12 meses (9, 11,1%) e que usavam há mais de 12 meses (72, 88,9%). Não houve diferença estatisticamente significativa quando se comparou a contagem das células G, D e ECL ou com a presença de infecção por HP e com a dosagem da gastrina sérica nos dois grupos. Analisando a razão entre as células G e D, encontrou-se no antro dos pacientes do grupo IBP a razão 3,9 (94:24) quando contadas em 10 glândulas e 2,5 (79:31) quando contadas por campo de grande aumento. No grupo controle a relação foi de 0,9 (38:42) em 10 glândulas e 1 (59:57) por campo.	Não foram observadas alterações na quantidade das células G, D ou ECL em pacientes usuários crônicos de IBP em relação aos não usuários após 12 meses de uso. Porém, estes pacientes apresentaram razão entre as células G/D alterada. Entretanto, são necessários outros estudos com pacientes usuários de IBP por mais de três anos a fim de determinar se períodos mais longos de uso poderiam afetar o número de células ou a proporção entre elas.

Autor/ano	Objetivo	Resultados	Conclusão
MCGWIN G (2020)	Avaliar a associação entre o uso de ranitidina e outros inibidores da bomba de prótons (IBPs) e antagonistas H2 não contaminados com NDMA e câncer gastrointestinal.	A prevalência para qualquer câncer do sistema gastrointestinal em relação a todos os outros eventos foi elevada para ranitidina em comparação com IBPs e outros antagonistas H2 (PRR 3,66, IC 95% 3,19-4,20). PRRs elevados e significativos foram observados para cânceres de faringe (PRR 9,24), esofágico (PRR 3,56), estômago (PRR 1,48), colorretal (PRR 16,31), fígado (PRR 2,64) e pancreático (PRR 2,18). Os PRRs para câncer anal (PRR 4,62) e de vesícula biliar (PRR 4,62) também foram elevados, embora não estatisticamente significativos.	Os resultados do estudo atual forneceram suporte direto para a afirmação de que a ranitidina contaminada com N-nitrosodimetilamina - NDMA está associada à ocorrência de câncer gastrointestinal. Para entender melhor a natureza dessa relação, futuros estudos observacionais devem abordar questões relacionadas à magnitude e duração da exposição, informadas por pesquisas sobre os níveis de NDMA em produtos de ranitidina.
KROUPA R, et al (2020)	Analisar as tendências na incidência de câncer de esôfago (CE) por subtipos histológicos e tendências na prescrição de medicamentos supressores de ácido na República Tcheca.	A incidência padronizada por idade de EAC em homens aumentou anualmente em 4,88% com intervalo de confiança de 95% (IC) (4,32, 5,45) de 1984 a 2017 e em 5,11% (IC de 95%, 4,02, 6,20) em mulheres. O carcinoma de células escamosas aumentou anualmente em 5,52% (IC 95%, 2,49, 8,64) de 1984 a 1994, com subsequente aumento mais lento em 0,87% (IC 95%, 0,25, 1,50) de 1994 a 2017. Ainda representa 50% de todos os CE em 2017. Os estágios iniciais comparáveis da EAC mostraram uma variação percentual anual semelhante de 5,77%. De 2001 a 2018, o uso de inibidores da bomba de prótons aumentou drasticamente de 6,8 para 72,9 doses diárias definidas por 1.000 habitantes.	A incidência de EAC ainda está aumentando na República Tcheca, mas representa menos da metade dos ECs. A incidência de carcinoma de células escamosas é relativamente estável. O amplo uso de drogas supressoras de ácido não pareceu impactar a incidência de EAC mesmo nos estágios iniciais.
LIU P, et al (2020)	Investigar se o uso de IBP ou H2RA estava associado ao aumento do risco de câncer gástrico em dois grandes estudos independentes de base populacional no Reino Unido (Reino Unido).	Os usuários de IBP tiveram uma prevalência maior de câncer gástrico no <i>Scottish Primary Care Clinical Informatics Unit (PCCIU)</i> e no UK Biobank ao aplicar um atraso de 1 ano (OR ajustado = 1,49, IC 95% 1,24, 1,80; HR ajustado = 1,28, IC 95% 0,86, 1,90, respectivamente), mas essas associações foram atenuadas ao usar um atraso de 2 anos (OR ajustado = 1,13, IC 95% 0,91, 1,40; HR ajustado = 1,15, IC 95% 0,73, 1,82, respectivamente).	Algumas evidências das associações entre o uso de IBP e H2RA e o risco de câncer gástrico. Essas associações foram sensíveis à duração do lag time utilizado na análise. Nossos resultados revelaram um aumento acentuado na prescrição de medicamentos de supressão de ácido imediatamente antes do diagnóstico de câncer gástrico, sugerindo o papel da causa reversa.

Autor/ano	Objetivo	Resultados	Conclusão
LIU R e SHAO Y (2020)	Apresentar as evidências existentes sobre o risco de CCR em pacientes com uso de IBP através da realização de uma meta-análise.	Identificamos três estudos de coorte e sete de caso-controle incluindo 1.069.716 participantes. Os resultados combinados mostraram que não havia associação do uso de IBPs com o risco de CCR (OR 1,22, 95% CI 0,93-1,62, $p = 0,154$). Os resultados não diferiram significativamente da análise geral com base na sensibilidade análise, revelando que o resultado foi estável. Insignificante foi detectado viés ($p=0,918$, teste de Egger). A análise do subgrupo [tipo de estudo (estudo de coorte ou estudo de caso-controle), tamanho da amostra (> 50.000 ou ≤ 50.000), uso cumulativo de IBPs (> 5 anos ou ≥ 10 anos)] mostrou os ORs consistentes com a análise geral. O limite inferior de 95% CI do OR combinado aproximou-se gradualmente 1 com a extensão do tempo de medicação (duração dos IBPs usar ≥ 10 anos: OR 1,11, IC 95% 0,84-1,46; duração dos IBPs uso > 5 anos: OR 1,25, IC 95% 0,80-1,97), o que pode indicar um aumento gradual do risco de CCR.	Em conclusão, esta meta-análise revela que o uso de IBPs não aumenta o risco de CCR, o que é consistente com os outros dois estudos. No entanto, o risco de CCR pode aumentar gradualmente com o uso de IBP a longo prazo.
CHEUNG KS e LEUNG WK (2019)	Decifrar o papel dos IBPs no desenvolvimento do câncer gástrico, particularmente em relação à infecção por <i>H. pylori</i> .	Evidências emergentes sugerem que o uso a longo prazo de IBPs está associado a um maior risco de desenvolvimento de câncer gástrico. No entanto, o risco é provavelmente limitado a indivíduos com história atual ou passada de <i>H. pylori</i> infecção, particularmente aqueles com lesões gástricas pré-cancerosas subjacentes.	Os médicos devem prescrever IBPs de acordo com o perfil de risco-benefício do indivíduo, em vez de reter IBPs daqueles com indicações genuínas, como esôfago de Barrett ou alto risco de HDA. Outros estudos prospectivos bem desenhados são necessários para confirmar o papel potencial dos IBPs no câncer gástrico de acordo com a histologia gástrica inicial e sua interação com outros agentes quimiopreventivos como aspirina, estatinas e metformina.
MOAYYE DIP, et al. (2019)	Confirmar eventos adversos a longo prazo do uso de IBPS em um estudo randomizado.	Houve 864 novos diagnósticos de câncer durante o acompanhamento em participantes para pantoprazol ou placebo. 179 cânceres eram no trato gastrointestinal, 86 no grupo pantoprazol e 83 placebos. Não houve diferença estatística nas taxas gerais de câncer (HR, 0,99;95% CI, 0,87-1,13).	Em um grande estudo randomizado controlado por placebo, descobrimos que o pantoprazol não está associado a nenhum evento adverso quando usado por 3 anos, com a possível exceção de um risco aumentado de infecções entéricas.

Autor/ano	Objetivo	Resultados	Conclusão
BRUSSEL AERS N, et al. (2017)	Avaliar o risco de câncer gástrico associado ao uso de IBP, levando em consideração as indicações subjacentes.	Entre 797.067 indivíduos em terapia de manutenção com IBP, as Razões de incidência padronizadas -SIR- de câncer gástrico foi mais de três vezes maior (SIR = 3,38, IC 95% 3,23 a 3,53). Usuários de IBP a longo prazo tiveram um SIR mais de três vezes maior de câncer gástrico de qualquer tipo (SIR = 3,38, IC 95% 3,25 a 3,53) e adenocarcinoma gástrico (SIR = 3,38, IC 95% 3,23 a 3,53). A prevalência ao câncer gástrico foi maior entre os indivíduos que receberam IBP por menos de 1 ano (SIR = 12,82, IC 95% 12,19 a 13,47) e houve evidência de um risco aumentado de até 3 anos de uso de IBP, mas riscos reduzidos para usar mais de 5 anos.	Para concluir, este grande estudo fornece evidências de um risco substancialmente aumentado de câncer gástrico após o uso de manutenção de IBPs. Se confirmados em pesquisas adicionais, esses achados desafiam um amplo uso do uso de IBP a longo prazo, particularmente para condições em que a indicação é fraca.
KERANS MD, et al. (2017)	Determinar a associação entre a terapia com IBP e o risco de desenvolver câncer de pâncreas, bem como a sobrevida após o diagnóstico de câncer de pân-creas.	O estudo caso-controle incluiu 4.113 casos e 16.072 controles pareados. O uso de IBP foi mais prevalente nos casos do que nos controles (53% vs. 26% de usuários ativos). Ajustando para diabetes, tabagismo, uso de álcool e IMC, os usuários de IBP, incluindo ex-usuários e usuários ativos com maior uso cumulativo de IBP, apresentaram maior risco de câncer de pâncreas em comparação com não usuários. Ao avaliar a sobrevida após o diagnóstico de câncer de pâncreas, apenas usuários ativos de curto prazo tiveram uma diminuição modesta na sobrevida.	A terapia de longo prazo com IBP pode estar associada ao risco de câncer pancreático. Embora os usuários de IBP que iniciaram recentemente o tratamento tenham uma sobrevida ligeiramente pior, esse resultado provavelmente é de causa reversa.
BRUSSEL AERS N, et al. (2018)	Avaliar o risco de câncer de esôfago avaliando o fator de confusão por indicação.	Entre todos os indivíduos em uso de terapia de manutenção com IBP, o SIR geral de adenocarcinoma esofágico foi de 3,93 (IC 95% 3,63–4,24). Os SIRs de adenocarcinoma foram prevalentes também entre os indivíduos sem doença do refluxo gastroesofágico que usaram IBPs para indicações não associadas a qualquer risco aumentado de adenocarcinoma esofágico. Por exemplo, os SIRs entre os participantes que usam terapia de manutenção com IBP devido ao tratamento de manutenção com anti-inflamatórios não esteroides e aspirina foram 2,74 (IC 95% 1,96–3,71) e 2,06 (IC 95% 1,60–2,60), respectivamente. Os SIRs de carcinoma espinocelular de esôfago foram aumentados para a maioria das indicações investigadas, mas em menor grau do que para adenocarcinoma de esôfago.	Em conclusão, o uso prolongado de IBPs está associado ao aumento do risco de adenocarcinoma esofágico na ausência de outros fatores de risco. O uso prolongado de IBPs deve ser tratado com cautela.

Autor/ano	Objetivo	Resultados	Conclusão
HWANG IC, et al. (2017)	Investigar a associação entre o uso de inibidores da bomba de prótons (IBP) e o desenvolvimento de câncer colorretal (CCR).	O uso de IBP não foi associado ao risco geral de CCR. Contudo, em um modelo de risco proporcional de Cox totalmente ajustado revelou que a prevalência de CCR foi significativo entre indivíduos idosos (HR, 1,06 por 1 ano; IC 95%, 1,05–1,06), eram do sexo masculino (HR, 1,61; IC 95%, 1,50–1,72), eram mais obesos (tendência P = 0,043), bebiam álcool com mais frequência (tendência P <0,001) ou tinham mais comorbidades (tendência P = 0,025), incluindo diabetes tipo 2 (HR, 1,14; IC 95%, 1,06-1,23). Análises de subgrupos posteriores revelaram que o efeito de risco do uso de IBP aumentou linearmente de maneira dose-dependente com o número de fatores de risco de CCR para os quais o nível de risco foi considerado baixo.	Mostrou um risco aumentado de CCR entre os usuários de IBP. Os médicos devem estar cientes da associação entre o uso de IBP e CCR e prescrever a menor dose eficaz no menor período possível para pacientes com indicações apropriadas. Mais pesquisas são necessárias para confirmar e caracterizar ainda mais nossos achados.
BRUSSEL AERS N, et al (2019)	Avaliar o risco de câncer de pâncreas entre usuários de IBP de longo prazo na Suécia.	O câncer de pâncreas foi prevalente em 1.733 usuários de IBP de longo prazo. Para usuários de IBP, a prevalência ao câncer de pâncreas foi aumentada em geral (SIRs = 2,22; IC 95% 2,12-2,32) e em todas as análises de subgrupos, com maior risco entre usuários de IBP com menos de 40 anos (SIR = 8,90, IC 95% 4,26–16,37). Após o primeiro ano após a inscrição (durante o qual o uso de IBP pode ser devido a sintomas precoces de câncer de pâncreas), o risco permaneceu aumentado ao longo do tempo, com SIR = 1,57 (IC 95% 1,38–1,76) após 5 anos.	Este grande estudo mostrou um risco aumentado de câncer de pâncreas em usuários de longo prazo de IBPs na Suécia, em particular entre os usuários mais jovens.
DUY AT, et al (2016)	Avaliar os efeitos da terapia com IBP nos riscos de pólipos das glândulas fúndicas (PGFs) e câncer gástrico (CG).	Analisamos dados de 12 estudos, compreendendo mais de 87.324 pacientes: 1 estudo controlado randomizado relatando o efeito de IBPs em pólipos gástricos (localização não especificada), 6 estudos de coorte e 1 caso-controle sobre FGPs e 1 coorte e 3 casos -estudos de controle sobre câncer gástrico. As razões de chances agrupadas para FGPs foram 1,43 (intervalo de confiança de 95%, 1,24-1,64) e 2,45 (intervalo de confiança de 95%, 1,24-4,83) de modelos de efeitos fixos e aleatórios, respectivamente. A razão de risco combinada para câncer gástrico foi de 1,43 (intervalo de confiança de 95%, 1,23-1,66) de cada modelo. Observamos uma heterogeneidade significativa entre os estudos que relatam os FGPs, mas não entre os estudos que relatam o câncer gástrico.	O uso prolongado de IBPs (≥12 meses) está associado a um risco aumentado de FGPs. A terapia com IBP também pode aumentar o risco de câncer gástrico, mas essa associação pode ser tendenciosa, devido ao número limitado de estudos e possíveis fatores de confusão.

Autor/ano	Objetivo	Resultados	Conclusão
SCHNEIDER L, et al (2016)	Comparar as taxas de incidência de câncer gástrico e outros após exposições sustentadas ao pantoprazol, um IBP de ação prolongada, em comparação com outros IBPs de ação mais curta.	Um total de 61.684 pessoas com pelo menos 240 dias de fornecimento de medicamentos (34.178 pantoprazol e 27.686 outros IBPs) foram acompanhados por um total de 547.020 pessoas-ano (274.700 vs. 272.321 pessoas-ano, respectivamente). As análises primárias demonstraram riscos comparáveis entre o pantoprazol e outros grupos de IBP para câncer gástrico [hazard ratio (HR) = 0,68, IC 95% 0,24–1,93]; câncer colorretal, hepático, pancreático ou do intestino delgado (HR = 0,95, IC 95% 0,65–1,40) ou qualquer câncer (HR = 1,06, IC 95% 0,93–1,21).	Não encontramos evidências de um risco excessivo de câncer gástrico, outros cânceres gastrointestinais ou qualquer câncer para pantoprazol, um IBP de ação mais longa, em comparação com outros IBPs.
DALL'OLMO L, et al. (2014)	Estudar o efeito da administração crônica de omeprazol (inibidor da bomba de prótons) por via oral em um modelo de carcinogênese esofágica induzida por refluxo.	Este estudo considerou os efeitos do tratamento a longo prazo com IBP em um modelo de refluxo gastroesofágico em ratos. Quando as taxas de mortalidade ou metaplasia esofágica foram consideradas, não houve diferenças significativas ao comparar o grupo IBP versus o grupo placebo. Ao contrário, encontramos diferença entre os dois grupos de estudo em termos de prevalência de esofagite ulcerativa, taxas de metaplasia de células acinares pancreáticas (PACM) e neoplasia. Neoplasia esofágica prevaleceu entre os animais tratados com IBP (o histótipo prevalente foi o adenocarcinoma mucinoso).	Em conclusão, o tratamento crônico com omeprazol melhorou a cicatrização de lesões ulcerativas esofágicas. Lesões neoplásicas localmente invasivas e PACM prevaleceram entre os animais tratados com IBP. No entanto, não foi observado neste trabalho efeito sobre a mortalidade geral nem sobre a incidência de lesões pré-neoplásicas.
SONG H, et al. (2014)	Comparar o desenvolvimento ou progressão de lesões gástricas pré malignas, como gastrite atrófica, metaplasia intestinal, hiperplasia de células enterocroma fin like (ECL) e displasia, em pessoas que fazem terapia de manutenção de longo prazo (seis meses ou +) com IBP.	Dentre 1.070 participantes de 4 ensaios clínicos randomizados na avaliação ao desenvolvimento da atrofia corporal, foi revelado um aumento insignificante de OR de 1,50 (IC 95% 0,59 a 3,80; valor P = 0,39; evidência de baixa qualidade) para usuários de IBP a longo prazo em relação a não usuários de IBP. Em 5 estudos, a metaplasia intestinal corporal foi avaliada entre 1.408 participantes, também com resultados incertos (OR 1,46; IC 95% 0,43 a 5,03; valor P = 0,55; evidência de baixa qualidade). No entanto, ao reunir dados de 1.705 participantes de 6 ensaios clínicos randomizados, mostrou que tratamento com IBP eram mais propensos a apresentar sintomas difusos (simples) (OR 5,01; IC 95% 1,54 a 16,26; Valor P = 0,007; evidência de qualidade muito baixa) ou hiperplasia ECL linear/micronodular (focal) (OR 3,98; IC 95% 1,31 a 12,16; valor P = 0,02; evidência de baixa qualidade) do que os controles. Nenhum participante apresentou qualquer alteração displásica ou neoplásica em nenhum dos estudos incluídos.	Atualmente, não há evidências claras de que o uso a longo prazo de IBPs possa causar ou acelerar a progressão da atrofia do corpo gástrico ou metaplasia intestinal, embora os resultados sejam imprecisos. Pessoas com tratamento de manutenção com IBP podem ter uma maior possibilidade de apresentar hiperplasia de células ECL difusa (simples) ou linear/micronodular (focal). No entanto, a importância clínica deste resultado é atualmente incerta.

Autor/ano	Objetivo	Resultados	Conclusão
SOUZA IKF, et al. (2013)	Apresentar uma análise qualitativa das alterações antomopatológicas da mucosa gástrica decorrentes do uso prolongado dos inibidores da bomba de prótons.	A supressão ácida gástrica por altas doses de inibidores de bomba de prótons induz hipergastrinemia e o conseqüente aparecimento de tumores neuroendócrinos, em modelos animais. As alterações morfológicas encontradas nestes estudos experimentais foram: hiperplasia de células enterocromafins like, tumor neuroendócrino, atrofia, metaplasia e adenocarcinoma. Os estudos em humanos, entretanto, apesar de demonstrarem hiperplasia de células enterocromafins like, tumores neuroendócrinos e atrofia gástrica, não identificaram metaplasia gástrica ou adenocarcinoma.	Apesar de não ser possível afirmar que o tratamento prolongado com inibidores de bomba de prótons induza ao aparecimento ou acelere o desenvolvimento do câncer gástrico, em humanos, vários autores sugeriram que a administração prolongada poderia promover o desenvolvimento do câncer gástrico. Dessa forma, as evidências demonstradas no modelo animal, bem como o grande número de pacientes que fazem ou que farão tratamento prolongado com esta classe de medicamentos, alertam para necessidade de seu uso mais criterioso, bem como, justificam a manutenção desta importante linha de pesquisa.
MOGHAD DAM EM, et al. (2013)	TÍTULO: Meta-análises: o uso de IBP a longo prazo aumenta o risco de lesões pré-malignas gástricas?	Seis Ensaio Controle Randomizado (ECR) com um total de 785 pacientes preencheram os critérios de inclusão. Dois RCTs multicêntricos compararam Esomeprazol com placebo. Um RCT comparou omeprazol com ARS. Dois RCTs compararam omeprazol com ranitidina e um RCT comparou lansoprazol com ranitidina. Quatro dos RCTs incluídos tinham risco moderado de viés e dois tinham baixo risco de viés. O número de pacientes com escore de atrofia corporal aumentado, escore de metaplasia intestinal e inflamação crônica do antro não diferiu estatisticamente entre o grupo de manutenção com IBP e os controles. Resultados semelhantes foram encontrados quando a hiperplasia de células ECL foi avaliada entre os grupos.	Os IBPs de manutenção não tiveram associação com alterações atróficas gástricas aumentadas ou hiperplasia de células ECL por pelo menos três anos em ECRs.
AHN JS, et al. (2013)	Avaliar a associação entre o uso de drogas supressoras de ácido e o desenvolvimento de câncer gástrico (CG).	O uso de drogas supressoras de ácido foi associado a um risco aumentado de CG (OR ajustado = 1,42; IC 95%: 1,29-1,56, I ² = 48,9%, P = 0,034). O risco geral de câncer gástrico aumentou entre usuários de H ₂ RA (OR ajustado = 1,40; IC 95%: 1,24-1,59, I ² = 59,5%, P = 0,008) e usuários de IBP (OR ajustado = 1,39; IC 95%: 1,19 - 1,64, I ² = 0,0 %, P = 0,377). Além disso, uma associação positiva foi	As drogas supressoras de ácido estão associadas a um risco aumentado de câncer gástrico. Mais estudos são necessários para testar o efeito de drogas supressoras de ácido no câncer gástrico.

Autor/ano	Objetivo	Resultados	Conclusão
		<p>observada em pacientes com mais de 5 anos de uso de drogas supressoras de ácido. Em relação à localização do CG, observou-se associação positiva significativa entre o uso de drogas supressoras de ácido e risco de câncer não cardíaco [OR ajustado = 1,42; IC 95%: 1,12-1,79, n = 6, I 2]; enquanto uma significância marginal foi observada no câncer de junção gastroesofágica [OR ajustado = 2,28; IC 95%: 0,97-5,35, n = 2, I 2]. No entanto, não houve associação significativa com câncer de cárdia gástrica [OR ajustado = 0,88; IC 95%: 0,63-1,24, n = 4, I 2 = 9,2% (0,0%-86,0%)].</p>	
<p>AHN JS, et al. (2012)</p>	<p>Associação entre o uso de inibidores da bomba de prótons (IBP) e o risco de câncer colorretal (CCR).</p>	<p>O uso geral de IBP (usado versus nunca ou raramente usado) não foi significativamente associado ao risco de CCR (odds ratio [OR], 1,08; 95% intervalo de confiança [IC], 0,96 a 1,20; I 2 = 3,5%). Além disso, na meta-análise de sensibilidade por duração cumulativa do uso de IBP, não houve associação entre o uso de IBP por 1 ano ou mais e o risco de câncer colorretal (OR, 1,09; IC 95%, 0,98 a 1,22; I 2 = 0%).</p>	<p>Embora a hipergastrinemia possa ser um fator importante na patogênese de alguns cânceres colorretais, nosso estudo sugere que isso não leva a um risco clínico significativo para a maioria dos usuários de IBP. Mais estudos prospectivos ou ensaios clínicos randomizados relacionados ao uso de IBP e risco de câncer colorretal são necessários para investigar essa associação.</p>

Fonte: Ribeiro LT, et al., 2024.

Tabela 1 – Tipos de câncer encontrado no acervo de revisão, segundo distribuição quantitativa (n) e frequência (%) e frequência de relação positiva com uso de IBPs.

Tipo de Câncer	Quantitativo e frequência de estudos por tipo de câncer, n (%)	Quantitativo e frequência de estudos com relação positiva ao uso de IBPs e prevalência de câncer* n (%)
Gástrico	12 (42,9)	13 (86,7)
Colorretal	6 (21,4)	4 (44,4)
Esôfago	3 (10,7)	3 (50)
Pâncreas	2 (7,1)	4 (80)
Trato biliar	1 (3,6)	2 (50)
Hepático	1 (3,6)	3 (75%)
Gastrointestinal	3 (10,7)	2 (66,7)
Total	28	22 (78,6%)

Legenda: *Frequência calculada considerando a soma dos 3 artigos com abordagem gastrointestinal com os demais – tipos de cânceres – (n° artigos com relação positiva*100/n° de artigos por tipo de câncer + gastrointestinal). **Fonte:** Ribeiro LT, et al., 2024.

Destarte, para corroborar ainda mais os resultados, foi realizado uma análise quali-quantitativa dos tipos de cânceres encontrados no acervo de revisão e sua respectiva quantidade (n°) e frequência, considerando a totalidade de revisões inclusas (=28), tendo maior frequência para câncer gástrico (42,9%), colorretal (21,4%), esôfago (10,7%), pâncreas (7,1%), trato biliar e hepático (3,6%, cada) e gastrointestinal (10,7%). Desses 28 estudos, 78,6% apresentaram uma relação positiva com uso prolongado dos IBPs e prevalência de câncer, sendo maior positividade para gástrico (86,7%), pâncreas (80%), hepático (75%), gastrointestinal (66,7%), esôfago e trato biliar (50%, cada) e colorretal (44,4%) e (**Tabela 1**).

DISCUSSÃO

Segundo Camilo SMP, et al. (2020) e Sugawara AM (2021), a classe de IBPs é representada por sete medicamentos: omeprazol, lansoprazol, rebeprazol, pantoprazol, esomeprazol, tenatoprazol e dexlansoprazol que, em doses habituais, promovem a redução de 80% a 95% da produção diária de ácido, logo, potenciais ao tratamento de úlcera péptica, refluxo gastroesofágico, gastrite e uso profilático na dispepsia funcional. Entretanto, de acordo com Souza IKF, et al. (2013) e Zeng R, et al. (2021), a literatura atual emerge sob uma visão quanto a segurança do uso crônico de IBPs e seus eventos adversos, em especial, à possível relação com o câncer.

Nesse sentido, baseando-se nos resultados da busca literária do presente estudo, é possível classificar a literatura em dois períodos e inferir essa provável associação e preocupação ao câncer como uma temática atual; assim, foi possível observar que, em geral, entre 2011 e 2015, os principais estudos relacionando os IBPs eram fundamentados nos benefícios, direcionando à terapia gastrointestinal, prevenção e supressão do câncer e o aumento da sobrevivência e, a partir de 2016, os efeitos do uso prolongado entram em debate com abrangência à prevalência de neoplasias e outros problemas relacionados ao sistema renal, gástrico, hepático, transtorno neurocognitivo e seu efeito alimentar – má absorção de cálcio e vitamina B12, como levantados por Dall'olmo L, et al. (2014), Brusselaers N, et al. (2018), Waldum HL, et al. (2019) e Zeng R, et al. (2021).

Nesse sentido, especificamente ao câncer, embora ampla abordagem a partir de 2017, ainda há discordância na literatura sobre sua relação ao uso prolongado dos IBPs, isso pode ser expresso em cerca de 21,4% dos estudos inclusos nessa revisão sem confirmação de associação que, apesar de menor frequência, podem servir de respaldo ao manejo de diferentes doenças e, tão logo, conferir desfecho clínicos desfavoráveis. Em estudo sobre o câncer colorretal (CCR), na revisão sistemática de Ahn JS, et al. (2012), autores demonstram uma não associação ao uso de IBPs entre 1 ano (OR, 1,09; IC 95%, 0,98 a 1,22; I = 0%) e ≥5 anos (OR, 1,07; IC 95%, 0,87 a 1,32; I = 0%), contudo, embora não significativo, relatam uma leve tendência ao aumento da razão de chances entre o uso de IBP e o risco de CCR, logo, não podendo excluir completamente as associações.

Para Kuiper K, et al. (2020), Liu R e Shao Y (2020) e Patel A, et al. (2021), as associações quanto a prevalência do câncer e o uso recente e passado de IBPs foram insignificantes, entretanto, Kuiper K et al. (2020) transcorre variações observadas por subsítio do tumor e estágio, com prevalência para CCR na porção proximal (1,19 (IC 95% 0,87-1,63)) e tendência à evolução com o uso prolongado de IBP e, a isso, inferem lesões colorretais pré-neoplasias e o uso de IBPs como modulador apenas na biologia tumoral; contudo, em suma, esses autores corroboram que mais estudos são necessários para elucidar essa temática.

Para Moghaddam EM, et al. (2013), em uma revisão metanálise comparando o uso de esomeprazol, omeprazol, lansoprazol e ranitidina, a prevalência de metaplasia intestinal, hiperplasia de células tipo-enterocromafim (ECL) e lesões pré-malignas gástricas não diferiu estatisticamente entre o grupo de manutenção com IBP e os controles, entretanto, a infecção por *Helicobacter pylori* e uso prolongado e concomitante dos IBPs ou após cura podem contribuir com as alterações hiperplásicas, progressão da gastrite crônica e, assim, ser um fator de risco à prevalência do câncer gástrico (CG).

Tão logo, indo em consistência com estudo de Cheung KS e Leung WK (2019) onde, além de relatar uma associação IBP e CG, pontua o uso de IBP como fator de risco aumentado indireto a indivíduos com história atual ou passada de *H. pylori*, sobretudo, pacientes idosos. Nessa linha, cabe ressaltar que o CG se associa à inflamação podendo ser induzidos por *H. pylori* causando lesão gradual na mucosa e, tal dano adjunto a atrofia gástrica longa, favorece hipocloridria, portanto, aumenta incidência no risco de câncer. Assim, o uso de IBPs, presença da bactéria e a ação hipoclorídrica proporciona um microbioma produtor de carcinógeno minimizando, parcialmente, os efeitos benéficos da erradicação do Hp.

Nessa linha, Moayyedi P, et al. (2019) em ensaio clínico randomizado para câncer gastrointestinal, a prevalência não foi relacionada ao uso de pantoprazol (40 mg) em 3 anos, contudo, as infecções entéricas foram frequentes no grupo pantoprazol (OR, 1,33; IC 95%, 1,01–1,75) após uma mediana de 3 anos de uso de IBP, inferindo uma associação do uso prolongado de IBP e alterações no microbioma do trato gastrointestinal. Nesse aspecto, autores remetem a necessidade de uma revisão quanto a prescrição dos IBPs considerando os riscos e benefícios de cada paciente e seu caráter clínico.

Em discordância com esses autores, Hwang IC, et al. (2017), em estudo de coorte, relata que a prevalência de CCR foi de 5.304 casos em 2.908.152 pessoas-ano; sendo significativo com o uso de IBPs em modelo proporcional de Cox ajustado, sobretudo, em homens (HR, 1,61; IC 95%, 1,50–1,72), idosos (HR, 1,06 por 1 ano; IC 95%, 1,05–1,06), obesos ($p = 0,043$) e estilistas ($p < 0,001$) e, nas mulheres, a prevalência e os riscos foram maiores naquelas que receberam ≥ 180 doses diárias de IBP em comparação as não usuárias (HR ajustada = 12,30, IC 95% = 1,71-88,23; $p < 0,01$).

Esse mesmo padrão foi exposto por Lei WY, et al. (2021) onde, dentre 45.382 usuários de IBP, a prevalência foi 172 para CCR em média de 5,4 anos significativo com um HR ajustado de 2,03 (IC 95% 1,56-2,63, $p < 0,001$) e risco aumentado com uso frequente dos inibidores (exceto pantoprazol e rabeprazol) a mais de 1 ano e dose diária > 90 (4,33, IC 95% 2,75-6,80). Portanto, inferem uso de IBPs com aumento da prevalência para CCR de forma dose-dependente. Em conformidade, Ahn JS, et al. (2013) transcorrem uma associação entre a prevalência de CG e o uso das drogas supressoras de ácido acima de 5 anos (1,42; IC 95%: 1,29-1,56, $I^2 = 48,9\%$, $P = 0,034$), especialmente, na porção gástrica não cárdia; em suma, para Segna D, et al. (2021) a mesma prevalência foi observada [OR: 1,94 (IC 95%): 1,47-2,56; $p < 0,01$] com diferença significativa entre usuários (0,6% (IC 95%: 0,1–4%)) e não usuários (0,2% (IC 95%: 0,04–1%)) na região não cárdia (OR: 2,20, IC 95%: 1,44-3,36, $I^2 = 77\%$). Adjunto, Abrahami D, et al. (2021), em comparação ao uso de antagonistas do receptor de histamina-2 (H2RAs) e o IBPs, a prevalência aumento em 45% para os inibidores (HR 1,45, IC 95% 1,06 a 1,98), expondo aumento na duração cumulativa, equivalentes cumulativos de omeprazol e tempo de tratamento, assim, concluem o uso indiscriminado e prolongado dos IBPs com carcinogênese gástrica.

No ponto de vista clínico, os autores corroboram dois pontos-chave para ocorrência do CCR e CG: a diminuição da acidez gástrica e o aumento da secreção de gastrinas – *feedback* – levando à hipergastrinemia e, conseqüentemente, mutações esporádicas em células normais e proliferação de tecidos neoplásicos, favorecendo os adenomas colorretais e adenocarcinoma gástrico; e a diminuição da acidez tendo como resultado a colonização de bactérias e a produção de nitrosaminas, logo, compostos cancerígenos (AHN JS, et al., 2013; SOUZA IKF, et al., 2013; DUY AT, et al., 2016; HWANG IC, et al., 2017; BRUSSELAERS N, et al., 2019; ZENG R, et al., 2021).

Segundo Song H, et al (2014) e Camilo SMP, et al (2020), os indivíduos em tratamento de manutenção com IBP apresentaram maiores probabilidades de hiperplasia das células ECL (produtoras de histamina) e razão de alterações entre células G (secretora de gastrina) e D (sintetizam somatostatina) e, embora ressaltem a necessidade de estudos de causalidade, corroboram que períodos mais longos de uso dos inibidores podem afetar o número de células e/ou sua proporção, portanto, indo em discordância com Moghaddam EM, et al. (2013).

Segundo esse mesmo aspecto clínico, dois estudos abordando a associação do câncer gastrointestinal e o uso de pantoprazol e ranitidina comparado a outros IBPs, demonstram que o pantoprazol (ação mais longa) não apresenta risco excessivo a outros IBPs (ação curta) (Schneider L, et al., 2016), entretanto, para McGwin G (2020), os eventos de câncer foi elevada para ranitidina (PRR 3,66, IC 95% 3,19–4,20).

Em geral, esses estudos percorrem que, embora tais medicamentos possam diferenciar quanto a duração e a ação, apresentam mesma capacidade e o efeito sobre a gastrina sérica em causar alterações proliferativas nas mucosas e, somado a isso, McGwin G (2020) traduz que, dentre as sete impurezas de nitrosaminas, a N-nitrosodimetilamina – NDMA é presente na ranitidina e um importante cancerígeno humano.

Destarte, especificamente ao câncer de esôfago, pâncreas, trato biliar e hepático, todos os estudos abordando de forma isolada com IBPs demonstraram uma estrita relação. Para Kamal H, et al (2021), dentre 738.882 usuários de IBP entre 5,3 anos (média), a prevalência de câncer na vesícula biliar foi de 206, expondo uma forte associação com Taxas de Incidência Padronizadas (SIRs) de 8,92; IC 95%, 7,22-10,91 e prevalência também para câncer intra-hepático (SIR = 1,88 (IC 95%, 1,57-2,23), respectivamente; principalmente para adenocarcinoma da vesícula biliar, colangiocarcinoma extra-hepático e adenocarcinoma sendo, portanto, justificado pela provável inflamação crônica e recorrente do epitélio biliar e hepático, estase biliar e infecções entéricas.

Song HJ, et al. (2020), em 173.894 pacientes, a prevalência ao carcinoma hepatocelular é aumentada em 67% em indivíduos com doença hepática crônica usuários de IBPs (RR, 1,67; IC 95%, 1,12–2,50; I² = 92%) e a mortalidade nesse público chega a 57% (RR: 1,57; IC 95%, 1,24–1,99; I² = 69%). Assim como Kamal H et al. (2021), indivíduos com histórico de doenças/problemas como cálculos biliares, doenças hepáticas e/ou pancreáticas detêm maiores chances de evolução ao câncer, logo, entra em debate, novamente, questões levantadas por Cheung KS e Leung WK (2019) e Moayyedi P, et al. (2019) quanto a cautela e análise rígida dos risco-benefício na prescrição desses medicamentos.

No mais, outra problemática estabelecida por Kamal H et al. (2021), é a ampla utilização desses medicamentos devido a venda livre e descontrole comercial, conseqüentemente, uma maior exposição dos usuários, logo, devendo haver uma maior conscientização, por parte dos profissionais da saúde, sobretudo, médicos, quanto a recomendação e orientações de uso. Em nível esofágico e pancreático, a literatura é consistente com Brusselaers N, et al. (2019), Kerans MD, et al. (2017), Kroupa R, et al. (2020) quanto a associação positiva. Nesse cenário, embora amplamente recomendados e com efeitos benéficos, os IBP devem ser continuamente avaliados e considerados como fatores de risco ao câncer, sobretudo, no quesito a uso prolongado e concomitantes em pacientes com problemas clínicos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dessa revisão integrativa, foi possível observar divergência literária quanto ao uso prolongado dos IBPs e neoplasias, entretanto, os resultados transcorrem uma maior frequência para estudos abordando uma associação significativa positiva ao uso prolongado e câncer gástrico, colorretal, esôfago, pâncreas, trato biliar, hepático e gastrointestinal, e sua utilização concomitante para indivíduos com condições patológicas pré-estabelecido. Contudo, embora seus benefícios bem descritos na literatura, o presente estudo apresenta indícios suficientes para recomendação do uso racional do IBPs considerando critérios e monitoramento dos indivíduos submetidos a tratamentos com tais fármacos (risco e benefícios), além da essencialidade de estudos extensivos visando ampliação e consolidação do conhecimento acerca dessa relação neoplasia.

REFERÊNCIAS

1. ABRAHAMI D, et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: population-based cohort study. *Gut*, 2022; 71: 16-24.
2. AHN JS, et al. Use of Proton Pump Inhibitor and Risk of Colorectal Cancer: A Meta-analysis of Observational Studies. *Korean J Fam Med*. 2012; 33(5): 272-9.
3. AHN JS, et al. Acid suppressive drugs and gastric cancer: a meta-analysis of observational studies. *World J Gastroenterol*, 2013; 19(16): 2560-2568.
4. BRUSSELAERS N, et al. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 2017; 7(10).
5. BRUSSELAERS N, et al. Maintenance proton pump inhibition therapy and risk of oesophageal cancer. *Cancer Epidemiol*, 2018; 53: 172-177.
6. BRUSSELAERS N, et al. Long-term proton pump inhibitor usage and the association with pancreatic cancer in Sweden. *Journal of Gastroenterology*, 2019; 55(4).
7. CAMILO SMP, et al. Uso crônico de inibidores de bomba de prótons e a quantidade de células G, D e ECL no estômago. *ABCD Arq Bras Cir Dig*, 2020; 33(2): e1506.
8. CHEUNG KS e LEUNG WK. Long-term use of proton-pump inhibitors and risk of gastric cancer: a review of the current evidence. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019; 11(12).
9. DALL'OLMO L, et al. Role of Proton Pump Inhibitor on Esophageal Carcinogenesis and Pancreatic Acinar Cell Metaplasia Development: An Experimental In Vivo Study. *PLoS ONE*, 2014; 9(11).
10. DUY AT, et al. Use of Proton Pump Inhibitors and Risks of Fundic Gland Polyps and Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2016; 14: 1706-1719.
11. FINCK EM e SUGAWARA AM. Associação do uso dos inibidores de bomba de Prótons ao Câncer Gástrico. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*, 2021; 6(5): 26-39.
12. HWANG IC, et al. Emerging hazard effects of proton pump inhibitor on the risk of colorectal cancer in low-risk populations: A Korean nationwide prospective cohort study. *PLoS One*, 2017; 12(12).
13. KAMAL H, et al. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Biliary Tract Cancer Risk: A Swedish Population-Based Cohort Study. *Hepatology*, 2021; 74(4): 2021-2031.
14. KEARNS MD, et al. Proton pump inhibitors on pancreatic cancer risk and survival. *Cancer Epidemiol*, 2017; 46: 80.
15. KROUPA R, et al. Incidence trends of esophageal cancer in the Czech Republic by histological subtype and stage and prescription rate of acid suppressing drugs. *Cancer Epi*, 2020; 69: 101853.
16. KUIPER JG et al. Proton pump inhibitors are not associated with an increased risk of colorectal cancer. *GastroHep*, 2020; 165-170.
17. LEI WY, et al. Association between use of proton pump inhibitors and colorectal cancer: A nationwide population-based study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2021; 45(1).
18. LIU R e SHAO Y. The use of a proton pump inhibitor does not increase the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Gastrointestin Liver Dis*, 2020; 29(4).
19. LIU P, et al. Use of proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists and risk of gastric cancer in two population-based studies. *Br J Cancer*. 2020; 123(2): 307-315.
20. MCGWIN, G. The Association between Ranitidine Use and Gastrointestinal Cancers. *Cancers*, 2021; 1.

21. MELO IO, et al. Inibidores da bomba de prótons e carcinogênese: uma revisão da literatura / Proton pump inhibitors and carcinogenesis: a literature review. *Rev Med.*, 2021; 100(5): 479-85.
22. MOAYYEDI P, et al. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology* 2019; 157: 682-691.
23. MOGHADDAM EM, et al. Meta-analyses: does long-term PPI use increase the risk of gastric premalignant lesions? *Arch Iran Med*, 2013; 1.
24. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OMS. (2020). Folha informativa atualizada em outubro de 2020; 10.
25. PAIVA AA, et al. Possível relação entre o uso de inibidores de bomba de prótons e neoplasias. *Research, Society and Development*, 2021; 10(5).
26. PATEL A, et al. Proton pump inhibitors and colorectal cancer: A systematic review. *World J Gastroenterol*, 2021; 27(44): 7716-7733.
27. SANTOS FAC, et al. Mortalidade por Câncer de Fígado e Vias Biliares no Brasil: Tendências e Projeções até 2030. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2019; 65(4).
28. SCHNEIDER JL, et al. Risk of gastric cancer, gastrointestinal cancers and other cancers: a comparison of treatment with pantoprazole and other proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016; 43(1): 73-82.
29. SEGNA D, e al. Association between proton-pump inhibitors and the risk of gastric cancer: a systematic review with meta-analysis. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 2021; 22.
30. SILVA WCF, et al. Perfil Clínico-Epidemiológico e Sobrevida Global em Pacientes com Adenocarcinoma de Pâncreas em um Hospital de Referência em Oncologia. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2021; 67(1).
31. SOUZA MT, et al. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*. 2010; 1.
32. SONG H, et al. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014; 2: 12.
33. SONG HJ, et al. Proton pump inhibitors and risk of liver cancer and mortality in patients with chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*, 2020; 76(6): 851-866.
34. SOUZA IKF, et al. Análise qualitativa das alterações anatomopatológicas na mucosa gástrica decorrentes da terapêutica prolongada com inibidores da bomba de prótons: estudos experimentais x estudos clínicos. *ABCD Arq Bras Cir Dig*, 2013; 26(4): 328-334.
35. WALDUM HL, et al. Proton pump inhibitors (PPIs) may cause gastric cancer—clinical consequences. *Scand J Gastroenterol*, 2019; 53(6).
36. ZENG R, et al. Comprehensive analysis of proton pump inhibitors and risk of digestive tract cancers, *European Journal of Cancer*, 2021; 156(24): 190-201.