

## **Avaliação da prevalência de prescrição de fármacos inibidores de bomba de protons em um ambulatório escola em Belém do Pará**

### **Evaluation of the prevalence of prescription of proton pump inhibitors drugs in a school ambulatory in Belém do Pará**

DOI:10.34119/bjhrv6n4-331

Recebimento dos originais: 17/07/2023

Aceitação para publicação: 17/08/2023

#### **Isadora Rocha Rosa**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade do Estado do Pará (UEPA)

Endereço: Travessa Perebebuí, s/n, Belém - PA

E-mail: isadorarochanj@gmail.com

#### **Felipe Augusto Casseb dos Santos**

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA)

Endereço: Av. Almirante Barroso, 3775, Belém - PA

E-mail: cassebfelipe2@gmail.com

#### **Paulo André Vieira de Carvalho Bernardo**

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA)

Endereço: Av. Almirante Barroso, 3775, Belém - PA

E-mail: pauloandreb12@gmail.com

#### **Rita de Cássia Silva de Oliveira**

Doutora em Ciências Farmacêuticas, Toxicologia

Instituição: Universidade do Estado do Pará (UEPA)

Endereço: Travessa Perebebuí, s/n, Belém - PA

E-mail: rita.oliveira@uepa.br

#### **RESUMO**

O estômago é o principal órgão relacionado à digestão alimentar, apresentando funções endócrinas e exócrinas. As principais patologias gástricas cursam com aumento da secreção do ácido gástrico (HCl), dentre os vários fatores que contribuem para o aumento da secreção do ácido, destacam-se visão, odor, lembrança do alimento e apetite, além da distensão gástrica ocasionada pela entrada do alimento no estômago e diversos fatores emocionais. Os Inibidores da Bomba de Prótons (IBPs) são medicamentos cuja ação principal é reduzir a produção de ácido clorídrico, minimizando a acidez estomacal e evitando os danos a mucosa local, de modo que são presentes em muitas prescrições médicas. Analisar as indicações e prescrições de IBPs em um ambulatório de gastroenterologia no Pará. Trata-se de uma pesquisa exploratória, documental, observacional, analítico de coorte transversal com caráter descritivo e retrospectivo. Foi realizada no Centro de Especialidades Médicas de uma Universidade escola em Belém do Pará. Foram incluídos prontuários de todas as pessoas a partir dos 12 anos atendidas no ambulatório de gastroenterologia. Em um ano, 189 pacientes foram atendidos no ambulatório de gastroenterologia, dos quais 55 (29%) eram do sexo masculino e 134 (71%) do

sexo feminino, com média de idade a equivalente a 45,2 anos. A taxa de prescrições de IBPs foi elevada, atingindo 62,9% de um total de 276 consultas, sendo a classe de drogas mais utilizada no ambulatório. A identificação de pacientes responsivos aos IBPs pode aumentar o uso dessas drogas e seu uso irracional pode acarretar efeitos adversos irreversíveis a saúde do paciente e fragilizar a segurança terapêutica.

**Palavras- chave:** inibidores da bomba de prótons, doenças gástricas, ácido gástrico.

## ABSTRACT

The stomach is the main organ of food digestion, with endocrine and exocrine functions. The main gastric pathologies occur with increased secretion of gastric acid (HCl), among the various factors that contribute to increased secretion of acid, we highlight the vision, odor, the memory of food, and appetite, in addition to gastric distension caused by the intake of food in the stomach and several emotional factors. Proton Pump Inhibitors (PPIs) are drug whose main action is to reduce the production of hydrochloric acid, minimizing stomach acidity and preventing damage to the local mucosa, so they are present in many medical prescriptions. to analyze the indications and prescriptions of PPIs in a gastroenterology outpatient clinic in Pará. This is an exploratory, documentary, observational, cross-sectional research with a descriptive, retrospective, and analytical character. It was held at School Center for Medical Specialties. Medical records of all people from 12 years old who attended the gastroenterology outpatient clinic were included. In one year 189 patients were attended, of which 55 (29%) were male and 134 (71%) were female, with a mean age equivalent to 45.2 years. The rate of PPI prescriptions was high, reaching 62.9% of a total of 276 consultations, being the most used drug class in the gastroenterology ambulatory. Identifying PPI-responsive patients can increase the use of these drugs and their irrational use can lead to irreversible adverse effects on the patient's health and weaken therapeutic safety.

**Keywords:** proton pump inhibitors, gastric diseases, gastric acid.

## 1 INTRODUÇÃO

O estômago possui função chave na digestão dos alimentos, com funções endócrinas através de secreção hormonal, e exócrinas, por movimentos peristálticos de retropulsão característicos e liberação de enzimas proteolíticas. As células parietais desse órgão sofrem influências excitatórias de três principais substâncias acetilcolina, gastrina e histamina, e influências inibitórias, principalmente pela somatostatina. Tendo assim envolvimento de mecanismos hormonais, parácrinos e neurais na regulação da secreção de ácido gástrico (HCl)<sup>1,2</sup>.

Estímulos vagais, advindos do sistema nervoso autônomo parassimpático, estimulam as células parietais a partir da ligação direta de acetilcolina aos receptores  $M_3$  localizados na superfície celular, a partir do aumento da concentração de  $IP_3/Ca^{2+}$ . A gastrina constitui o principal regulador excitatório, sendo secretada pelas células Gs, agindo diretamente sobre as células parietais, a partir do receptor  $CCK_2$ , resultando no aumento intracelular de  $IP_3/Ca^{2+}$ .

Entretanto, tal ação não representa seu principal mecanismo na secreção de HCl, pelo fato de estimular células enterocromafins (ECL) a secretarem histamina, que ao agir sobre receptores  $H_2$ , aumentam a concentração de adenilato ciclase, logo, AMPc, determinando grande aumento na secreção de HCl. O aumento dos segundos mensageiros ( $Ca^{2+}$  e AMPc) dão início a uma cascata de eventos intracelulares que resultam na mobilização de vesículas, contendo bombas  $H^+-K^+-ATPases$ , para a membrana canalicular, onde estas irão dar início a produção de HCl pela troca de  $K^+$  luminal por  $H^+$  intracelular, determinando a secreção de ácido gástrico<sup>3</sup>.

Vários fatores endógenos e exógenos contribuem para o aumento da secreção de ácido gástrico. A visão, odor, lembrança do alimento e o apetite induzem eferências vagais advindas do córtex cerebral até o estômago, que determinam a secreção de gastrina, correspondendo a até 30% da secreção desse hormônio associado a refeição. Além disso, a distensão gástrica ocasionada pela entrada do alimento no estômago estimula reflexos vasovagais e entéricos locais, contribuindo para a secreção de cerca de 60% da secreção de suco gástrico enquanto o alimento permanece no estômago, portanto, o tempo de esvaziamento gástrico é fator contribuinte para a liberação de HCl. Aliado a isso, a estimulação do alimento na porção superior do duodeno é responsável por cerca de 10% do total de secreção de HCl, provavelmente, em decorrência de pequena liberação de gastrina por células da mucosa duodenal. O jejum normalmente corresponde a um período com baixa liberação de suco gástrico com uma secreção composta principalmente de muco e quase nenhum HCl ou pepsina, porém, fatores emocionais como o nível elevado de estresse podem aumentar a secreção ácida no período interdigestivo, favorecendo surgimento de afecções gástricas, como úlcera péptica<sup>2</sup>.

Tendo em vista isso, a região Amazônica apresenta grande variedade de pratos típicos, pode-se destacar mandioca, a farinha dela originada, açaí, jambú, tucupi, cupuaçu, peixes como o pirarucu e o tucunaré e a castanha-do-pará, esses ingredientes são ingeridos isolados ou na confecção de pratos característicos da região como o tacacá, pirarucu de casaca e a maniçoba<sup>4</sup>. O açaí é amplamente difundido na região apresentando uma grande carga cultural, com seu consumo médio por volta de 60 litros por pessoa, constituindo uma das principais fontes de alimentação para a população local<sup>5</sup>. A mandioca é o principal cultivo agrícola da Amazônia sendo os seus derivados como a farinha, tucupi e a goma de tapioca de extrema importância cultural e econômica para a região, pois serve de base na alimentação da população rural e urbana<sup>6</sup>.

Tais alimentos são ricos em carboidratos, gorduras e micronutrientes como o potássio, que possuem participação direta no mecanismo de digestão<sup>6</sup>. As gorduras diminuem o tempo de esvaziamento gástrico pelo estímulo a secreção de colecistocinina pela mucosa jejunal. Os

carboidratos exercem influência sobre a liberação do peptídeo inibidor gástrico diminuindo a motilidade gástrica. O potássio está ligado com a secreção de HCl, regulando as concentrações iônicas e assegurando o funcionamento das bombas de prótons. Tendo em vista isso, tais mecanismos resultam no aumento da liberação ácida e do tempo de contato entre a mucosa gástrica e HCl, podendo contribuir para o surgimento de doenças gastrointestinais<sup>2</sup>.

Os medicamentos Inibidores da Bomba de Prótons (IBPs) surgiram na década de 1980, com o intuito de tratar distúrbios gástricos, reduzindo a produção de ácido clorídrico, minimizando a acidez estomacal e evitando os danos a mucosa local. Esses fármacos agem na etapa final da secreção de HCl, por meio da ligação dissulfeto definitiva entre a droga ativa e as cisteínas da bomba  $H^+K^+$ -ATPase impedindo a ocorrência dos mecanismos anteriormente citados. Tal ligação ocorre principalmente após a secreção ácida, em que os IBPs em sua forma de pró-droga, se apresentando como bases fracas, irão sofrer ação do ambiente ácido, tornando-se ativas quando protonadas, ficando aprisionadas ao compartimento estomacal e agindo sob as células parietais, chegando a ter uma concentração luminal cerca de 1000 vezes maior que na circulação<sup>7</sup>.

O omeprazol foi o primeiro representante das classes dos IBPs a ser introduzido no mercado, seguido por outros como pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol e dexlansoprazol, sendo este último não comercializado no Brasil. Esses medicamentos apresentam uma meia vida plasmática de aproximadamente 1-2 horas, porém seus efeitos permanecem por até de 36 horas, devido a ligação irreversível com a  $H^+K^+$ -ATPase que somente voltarão a ter funcionalidade com o turnover das bombas ou após a quebra das ligações dissulfeto<sup>8</sup>.

O metabolismo dos IBPs ocorre principalmente por via hepática através das enzimas do citocromo P450, sendo a CYP2C19 responsável pelo metabolismo do omeprazol e seu estereoisômero esomeprazol. Já o rabeprazol, lansoprazol e o dexlansoprazol são metabolizados pela associação das enzimas CYP2C19 e CYP3A4, apresentando menor tendência a interações medicamentosas, talvez por não serem metabolizados por apenas uma enzima. O pantoprazol, além da CYP2C19, é também metabolizado pela sulfotransferase citosólica e, por esse motivo, possui menor possibilidade de interações com substâncias que apresentam degradação pela via enzimática do citocromo P450, quando comparados aos outros IBPs. Sendo assim, é preferível na prática médica a utilização de pantoprazol, lansoprazol e dexlansoprazol em pacientes polifarmácia. Após a metabolização hepática, a excreção final se dá por via renal, entretanto, lansoprazol e dexlansoprazol são também excretados, em parte, pela via biliar<sup>8</sup>.

A utilização de IBPs possui benefício definido, garantido melhora da qualidade de vida em pacientes com sintomas típicos de pirose, regurgitação e disfagia, sendo controversa sua utilização em dispepsia funcional e sintomas extra esofagianos, como tosse crônica, asma, rouquidão e dor torácica não cardíaca. Além de possuir ação anti-inflamatória gástrica, auxiliar no controle de sangramentos provenientes de úlceras gástricas, prevenir e tratar lesões na mucosa esofagiana e diminuir a ocorrência de adenocarcinoma esofágico quando usados a longo prazo. Somente em casos reservados os IBPs são prescritos de forma contínua, sendo utilizados de acordo com a sintomatologia do paciente, e com duração média de 4-8 semanas<sup>9</sup>.

O uso de IBPs é estabelecido em condições clínicas descritas pela *Food and Drug Administration* (FDA) e *National Institute for Clinical Excellence* (NICE), sendo elas: Tratamento e manutenção de refluxo gastroesofágico sem esofagite erosiva, com esofagite erosiva associado ou não a sintomas extra esofagianos; Estenose esofágica e esôfago de Barret; Esofagite eosinofílica; Infecção por *H. pylori*; Úlcera péptica sem *H. pylori*; Dispepsia induzida por anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e coxibes; Tratamento e profilaxia de úlcera gástrica associada ao uso de AINEs; Úlceras hemorrágicas; Tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison; Profilaxia de úlcera de estresse em pacientes graves em ventilação mecânica prolongada; Dispepsia funcional<sup>9</sup>.

Por outro lado, com o crescimento da prescrição e o uso inadequado dessa classe de medicamentos, torna-se importante o estudo dos efeitos do uso prolongado dos IBPs em usuários de medicamentos de uso contínuo no tratamento de patologias envolvendo o trato gastrointestinal (TGI). Dentre os malefícios, encontram-se fratura no quadril, evolução da doença renal crônica, risco de hipovitaminose, em especial de B12, o desenvolvimento de tumores gástricos e o risco de demência na população idosa<sup>10</sup>. Além disso, o prolongado pode levar ao surgimento de reações adversas preocupantes e pouco documentadas, como hipocloridria sustentada; hipergastrinemia; atrofia e alteração da histologia gástrica e consequente predisposição a carcinoma gástrico<sup>11</sup>.

Dessa forma, o presente estudo buscou avaliar a prevalência de prescrições de IBPs ao longo de um ano em um ambulatório de gastroenterologia, relacionando principalmente o IBP prescrito ao provável diagnóstico e prognóstico da doença, na tentativa de elucidar a evolução do caso clínico com o aparecimento de possíveis efeitos adversos e tempo de uso dessa classe de drogas que atuam no TGI.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa aplicada, exploratória, documental, observacional, analítica de coorte transversal com caráter descritivo e retrospectivo. A pesquisa foi realizada no Centro de Especialidades Médicas do Centro Universitário, na cidade de Belém, no estado do Pará, tendo como população amostral homens e mulheres atendidos no departamento de gastroenterologia no ano de 2013, com ou sem desfecho clínico.

Dessa forma, foram incluídos todos os prontuários de indivíduos de ambos os sexos, maiores de 12 anos, que foram atendidos no ambulatório de gastroenterologia no ano de 2013 e excluídos os prontuários de pacientes atendidos em outras especialidades, outros ambulatórios, em outros anos e menores de 12 anos.

A pesquisa está eticamente em concordância com o Código de Nuremberg e Declaração de Helsinki. Ademais, foi submetida a análise pela Plataforma Brasil e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário sob número: 3.721.930 e, somente após a autorização e apresentação à unidade participante da pesquisa do Termo de Compromisso de Utilização de Dados, houve a coleta de dados, respeitando os princípios éticos estabelecidos pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Foram coletados dados de 189 prontuários, em um total de 276 consultas. Todos os dados foram analisados e registrados nos seguintes softwares: Microsoft Excel 2019 e Microsoft Word 2019, e organizados em tabelas e gráficos, utilizando-se o cálculo das frequências absolutas e relativas. Sendo observado o padrão de prováveis diagnósticos dos pacientes, a prescrição de IBPs por consulta, a duração do tratamento, IBP utilizado, uso de IBPs anterior a primeira consulta no ambulatório de gastroenterologia, número de consultas e de prescrições de IBPs por paciente, evolução da doença e aparecimento de possíveis eventos ou respostas adversos ao uso de IBPs.

## 3 RESULTADOS

Foram analisados os prontuários de 189 pacientes, dos quais 55 (29%) eram do sexo masculino e 134 (71%) do sexo feminino. A idade máxima dos pacientes foi de 97 anos e mínima de 13 anos, obtendo média equivalente a 45,2 anos. Dos pacientes atendidos, 127 compareceram apenas uma vez ao ambulatório, 40 pacientes duas vezes, 19 pacientes três vezes, 2 pacientes quatro vezes e 1 paciente cinco vezes, totalizando 276 consultas, divididas entre 131 de primeira vez e 145 de retorno.

Com os resultados encontrados pode-se observar que a taxa de prescrições de IBPs foi elevada, atingindo 62,9% de um total de 276 consultas, sendo a classe de drogas mais utilizada

no ambulatório escola de gastroenterologia. Os principais diagnósticos relatados nos prontuários foram síndrome dispéptica/dispepsia, predominante em 39 pacientes (20,6%), dois quais 3 apresentavam associação com doença de refluxo gastroesofágico (DRGE), 2 com gastrite e DRGE e 1 paciente infecção por *H. pylori*. A DRGE predominou em 26 pacientes (13,7%), sendo que 1 paciente possuía úlcera péptica associada. Gastrite foi dita como diagnóstico preponderante em 26 pacientes (13,7%), sendo descrita de acordo com sua classificação, em suas formas variadas como: gastrite antral, gastrite enantematososa, gastrite crônica, pangastrite e pangastrite crônica. Já a infecção por *H. pylori* se mostrou preponderante em 23 (12,1%) dos quais 7 pacientes apresentavam associação com gastrite. Outros diagnósticos foram encontrados em um total de 18 pacientes (9,5%), sendo incluídos úlcera péptica, hérnia hiatal, colite, síndrome do intestino irritável, diarreia crônica, hepatite B, gastroenterite, parasitose intestinal, coledocolitíase, colelitíase, retocolite ulcerativa e polipose intestinal. Em 119 (62,9%) pacientes o diagnóstico não foi especificado claramente no prontuário.

O omeprazol foi o IBP de maior prevalência, 119 (65,3%) consultas, sendo que 87 pacientes receberam a dosagem de 20mg, 13 pacientes receberam 40mg, porém em 20 pacientes não foi relatada a dosagem de omeprazol no prontuário. O pantoprazol teve 54 (29,6%) prescrições, das quais 3 pacientes receberam dose de 20mg, 41 pacientes receberam 40mg, 1 paciente recebeu 80mg e 8 pacientes não relatados. Já o lansoprazol obteve 7 (3,8%) prescrições, onde 6 pacientes receberam dose de 30mg e 1 paciente recebeu 90mg. Já o esomeprazol e o rabeprazol foram prescritos, cada um, para apenas 1 paciente (0,5%) nas doses de 40mg e 20mg, respectivamente.

Na maioria dos prontuários a motivação para a prescrição de IBP não foi especificada (55,7%), entretanto dentre as patologias mais relatadas, como dispepsia, DRGE, infecção por *H. pylori*, úlcera péptica e gastrite apresentaram-se listadas nas recomendações da FDA e NICE para a utilização de IBP. Os pacientes que apresentaram síndrome dispéptica/dispepsia, os IBPs foram prescritos em 33 consultas (82,5%), na DRGE foram prescritos em 29 consultas (75,8%), em gastrite foram prescritos em 26 consultas (100%), em infecção por *H. pylori* esteve associado ao tratamento em todas as 23 consultas (100%) e o motivo da prescrição não foi especificado em 83 consultas (55,7%).

O tempo de tratamento com IBPs não foi descrito em nenhum dos prontuários analisados, entretanto, foi possível observar a quantidade de IBPs prescritos para o mesmo paciente em consultas diferentes. O omeprazol foi prescrito apenas 1 vez para 58 pacientes, sendo dessas, utilizado 3 vezes em associação com pantoprazol, 2 vezes para 23 pacientes e 3

vezes para 4 pacientes. O pantoprazol foi prescrito 1 vez para 37 pacientes, 2 vezes para 5 pacientes e 4 vezes para 1 paciente. O lansoprazol foi prescrito 1 vez para 3 pacientes e 2 vezes para 2 pacientes. O esomeprazol e rabeprazol foram prescritos 1 vez cada.

Além disso, vale ressaltar que, 74 (39,1%) pacientes já utilizavam IBPs mesmo antes da primeira consulta no ambulatório de gastroenterologia, desses pacientes o omeprazol era utilizado por 59 (79,7%) pacientes, pantoprazol por 10 (13,5%) pacientes e lansoprazol por 5 (6,7%) pacientes.

#### 4 DISCUSSÃO

A expansão contínua do mercado de IBPs ao longo das últimas décadas resultou em aumento de prescrições inadequadas, sendo relevante pelos custos excessivos tanto para pacientes quanto para os governos e risco potencial para iatrogenia por efeitos adversos ou interações medicamentosas, principalmente, em indivíduos polifarmácia. O uso inapropriado dessa classe de drogas atinge em média acima de 57% em pacientes hospitalizados e 50% dos pacientes atendidos a nível ambulatorial. Tal fato é explicado pela utilização *off label*, uso indevido em dispepsia funcional, condição na qual a secreção de ácido clorídrico exerce pouca influência em sua patogenia, e na profilaxia de úlcera em pacientes com baixo risco, pelo diagnóstico errado de doenças relacionadas a hipersecreção gástrica e em úlceras de estresse em pacientes não internados em Unidade de Terapia Intensiva<sup>12</sup>.

Com os resultados encontrados pode-se observar que a taxa de prescrições de IBPs foi bastante elevada no ambulatório de gastroenterologia. Além disso, muitos pacientes já utilizavam IBPs mesmo antes da primeira consulta, podendo pressupor que a prescrição desse fármaco não está restrita a gastroenterologistas, portanto, há necessidade de boa elucidação quanto a correta utilização desses fármacos por outros médicos afim de evitar prescrições inadequadas, e que o uso sem prescrição por parte dos pacientes está sujeito a ocorrer, predispondo a maior utilização sem devidas recomendações.

O uso a curto prazo dos IBPs (2 semanas) é considerado bem tolerado e apresenta efeitos adversos inespecíficos como cefaleia, *rash*, tontura, náusea, epigastralgia, flatulência, constipação ou diarreia. Entretanto, o uso a longo prazo e sem indicação clínica adequada pode evoluir com diversas complicações como infecções do trato gastrointestinal, peritonite bacteriana espontânea, afecções hepáticas e renais. Aliado a isso, há diminuição da absorção, principalmente, de micronutrientes, uma vez que, pacientes com uso a longo prazo podem evoluir com deficiência de ferro, cálcio, magnésio e vitamina B12<sup>13</sup>.



Em estudos relacionados ao uso a curto prazo de IBPs, a vitamina B12 possui absorção diminuída, porém, estudos de longo prazo não foram muito conclusivos. A quebra de proteínas  $\beta$ -amiloide, normalmente feita por lisossomos mediados por  $H^+K^+$ -ATPase, sofre efeito negativo durante a terapia com IBPs, levando ao aumento de sua deposição e conseqüentemente predispondo ao surgimento de demência, que também parece estar envolvida com a menor absorção de vitamina B12<sup>14</sup>. (JAYNES; KUMAR, 2018). Já o uso a longo prazo dessas drogas esteve relacionado a diminuição da absorção intestinal de cálcio, principalmente sais insolúveis desse íon, uma vez que há comprovação de que o omeprazol impede a absorção de carbonato de cálcio em mulheres com idade avançada, podendo cursar com fraturas ósseas por osteoporose ou hiperparatireoidismo secundário<sup>13</sup> (HAASTRUP; THOMPSON; SØNDERGAARD; JARBØL, 2018). Apesar disso, são necessários mais estudos com a terapia de IBPs a longo prazo para estabelecer ação significativa desses fármacos com tais deficiências, uma vez que estão altamente relacionados com fatores de risco individuais de cada paciente<sup>15,14</sup>. (FREEDBERG; KIM; YANG, 2017 e JAYNES; KUMAR, 2018)

A supressão do ácido gástrico ocasionada pelos IBPs acaba por diminuir a microbiota colônica e facilitar infecções, especialmente por *Clostridium Difficile*, uma vez que há menor competição por nutrientes. Alguns estudos demonstraram diminuições marcantes na diversidade da flora bacteriana com 30 dias de utilização de IBPs<sup>16</sup>. (SETO et al. 2014). A peritonite bacteriana também resulta da hipocloridria associada aos IBPs, promovendo mudança do pH do cólon, e permitindo a translocação de bactérias gram-negativas, sendo essa relação mais bem descrita em pacientes hepatopatas. O nível de evidência atual dessa relação não recomenda a não utilização de IBPs em pacientes com doença hepática<sup>14</sup>. (JAYNES; KUMAR, 2018)

A literatura atual aparenta demonstrar associação positiva entre a utilização de IBPs e o surgimento de pneumonia adquirida na comunidade, relacionada a cuidados hospitalares. O mecanismo sugerido consiste no fato de que os IBPs, por suprimirem a secreção de HCl, aumentam o pH gástrico, o que pode promover um supercrescimento bacteriano levando a colonização traqueal e posterior pneumonia<sup>14</sup>. (JAYNES; KUMAR, 2018). Doutra forma, o mecanismo pelo qual a doença renal crônica (DRC) tem relação com a utilização de IBPs ainda não é bem elucidado, porém acredita-se que os IBPs causam diminuição na regeneração das células tubulares renais, aumento do estresse oxidativo e alteração da expressão de genes. Apesar disso, a sua relação com a DRC já é bem estabelecida na literatura, mostrando que indivíduos que fazem uso até 2 anos de tratamento com IBPs apresentam risco crescente de

desenvolver DRC, com esse risco mostrando-se estável após essa marca<sup>14</sup>. (JAYNES; KUMAR, 2018).

Já a peritonite bacteriana resulta do papel da hipocloridria, associada aos IBPs, na mudança do pH colônico, permitindo a translocação de bactérias gram-negativas, sendo essa relação mais bem descrita em pacientes hepatopatas. O nível de evidência atual dessa relação não recomenda a não utilização de IBPs em pacientes com doença hepática<sup>14</sup>. (JAYNES; KUMAR, 2018). Em outra análise, os IBPs podem levar a hipergastrinemia, sendo relacionado ao aparecimento de hiperplasia e metaplasia gástrica, pelo efeito de crescimento e proliferação celular exercido pela gastrina em células ECL, levantando preocupação sobre a ocorrência de tumores neuroendócrinos e adenocarcinomas. Essa relação foi observada em pacientes que usavam IBPs por um tempo inferior a 1 ano e apresentavam 76% a mais de chance de desenvolver câncer gástrico, porém esse tempo de uso foi associado a co-infecção por *H.pylori*, que por si só tem ação carcinogênica<sup>14</sup> (JAYNES; KUMAR, 2018).

CHEUNG e LEUNG (2019)<sup>17</sup> constataram que pacientes utilizando IBPs por tempo superior a três anos mostraram um aumento de 145% no desenvolvimento de neoplasia em relação aos não usuários de IBPs. Durante a coleta de dados não foi relatado no prontuário o tempo pelo qual os IBPs foram prescritos para cada paciente de acordo com a doença, sendo, portanto, considerado um tempo médio padrão para o tratamento de cada paciente com base em seu diagnóstico. Foi visto que alguns pacientes apresentavam dispepsia, dessa forma, sendo expostos a um tratamento de longo prazo com IBPs, predispondo-os a efeitos adversos como hipergastrinemia e pneumonia comunitária.

A DRGE vista nos pacientes é uma doença crônica em que o tratamento é dividido em fase de ataque que consiste em um uso de IBPs por 4-8 semanas e uma fase de manutenção em que o paciente faz uso da dose mínima de medicamento para mantê-lo assintomático, porém é comum a regressão dos sintomas com o tempo, sendo exigida uma nova fase de ataque para o controle do paciente, portanto, o paciente com DRGE faz uso crônico de IBPs expondo-lhe a diversos efeitos adversos relacionados ao uso a longo prazo de IBPs como os já mencionados. A Infecção por *H.pylori* foi dita como diagnóstico em parte dos pacientes, tal doença necessita de uma tratamento conjugado entre dois antibióticos e um IBP por um período aproximado de 2 semanas, sendo o paciente submetido a um período mais curto de utilização do medicamento podendo apresentar complicações como aumento de infecção por *Clostridium Difficile*, visto que, essa ocorrência está ligada tanto ao uso de antibióticos como ao uso de IBPs a curto prazo.

## 5 CONCLUSÃO

A segurança e a eficácia no uso de qualquer classe de drogas devem ser continuamente avaliadas, a fim de que haja um equilíbrio na relação custo-benefício para segurança do paciente. A identificação de pacientes responsivos aos IBPs pode aumentar o uso dessas drogas e seu uso irracional pode acarretar efeitos adversos irreversíveis a saúde do paciente e fragilizar a segurança terapêutica. Pesquisas no intuito de melhorar o conhecimento sobre o uso dessas drogas devem ser realizadas continuamente e a fim de fomentar bases científicas, enriquecendo a literatura atual, gerando meios para aprimorar o conhecimento sobre a utilização da classe de medicamentos em questão. Ademais, estabelecer parâmetros no que diz respeito ao padrão de doenças e prescrições medicamentosas em pacientes atendidos em ambulatórios de Universidades Escola possibilitando melhorias nas estratégias de tratamento e abordagens terapêuticas. A colaboração mútua entre ensino e pesquisa nesses ambulatórios vai de encontro às necessidades clínicas dos pacientes, gerando maior conhecimento epidemiológico das doenças do TGI e fomenta as discussões sobre interrupção ou a continuidade na terapêutica com os IBPs.

## REFERÊNCIAS

1. ENGEVIK, Amy C.; KAJI, Izumi; GOLDENRING, James R.. The Physiology of the Gastric Parietal Cell. **Physiological Reviews**, [S.L.], v. 100, n. 2, p. 573-602, 1 abr. 2020. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00016.2019>.
2. HALL, John E.; HALL, Michael E.. **Guyton and hall textbook of medical physiology**. 14. ed. Philadelphia, PA: Elsevier - Health Sciences Division, 2020.
3. HELGADOTTIR; BJORNSSON. Problems Associated with Deprescribing of Proton Pump Inhibitors. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 20, n. 21, p. 5469, 2 nov. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20215469>.
4. BRASIL. Ministério da Cultura. Aromas, cores & Sabores do Brasil. Brasília: Ministério da Cultura. 2013. Disponível em: [http://www.copa2014.gov.br/sites/default/files/livreto\\_web17062013.pdf](http://www.copa2014.gov.br/sites/default/files/livreto_web17062013.pdf). Acesso em: 20 abr. 2018.
5. SILVA, Anjélica. Percepções de consumidores oriundos da região amazônica brasileira sobre o açaí. Universidade Federal da Integração Latino-Americana. Foz do Iguaçu, 27 de ago.2020. Disponível em: <https://www.shorturl.at/msDG9>. Acesso em: 01 de jan.2021 (TESE)
6. CHAVES, Raquel. Tipos de solo e a orientação para o mercado influenciam na escolha das variedades de mandioca (*Manihot esculenta* CRANTZ) nos sistemas de produção do baixo rio Tapajós, Pará. Instituto Nacional de pesquisas da Amazônia. Manaus, 29 de mar.2016. Disponível em: [https://bdtd.inpa.gov.br/bitstream/tede/2277/5/Dissertacao\\_RaquelSousaChaves%20\(1\).pdf](https://bdtd.inpa.gov.br/bitstream/tede/2277/5/Dissertacao_RaquelSousaChaves%20(1).pdf). Acesso em: 01 de jan.2021
7. SHIN, Jai Moo; KIM, Nayoung. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Proton Pump Inhibitors. **Journal Of Neurogastroenterology And Motility**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 25-35, 31 jan. 2013. The Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. <http://dx.doi.org/10.5056/jnm.2013.19.1.25>.
8. STRAND, Daniel S.; KIM, Daejin; PEURA, David A.. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: a comprehensive review. **Gut And Liver**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 27-37, 15 jan. 2017. The Editorial Office of Gut and Liver. <http://dx.doi.org/10.5009/gnl15502>.
9. SAVARINO, Vincenzo; MARABOTTO, Elisa; ZENTILIN, Patrizia; FURNARI, Manuele; BODINI, Giorgia; MARIA, Costanza de; PELLEGGATTA, Gaia; COPPO, Claudia; SAVARINO, Edoardo. Proton pump inhibitors: use and misuse in the clinical setting. **Expert Review Of Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 11, n. 11, p. 1123-1134, 10 out. 2018. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/17512433.2018.1531703>.
10. CALAFIORI, Ana L.S.; LIMA, Ana A. B. de; SILVA, João I.M.; SERAPHIM, Júlia C.; SILVA, Kamal H. da; SILVA, Lara M.S.; DIÓGENES, Larissa S. de F.; LEITE, Nestor A. A. Efeitos adversos do uso contínuo e irracional dos Inibidores de Bomba de Prótons em idosos: Adverse effects of continuous and irrational use of Proton Inhibitors in the elderly. **Braz. J. Hea. Rev.** [Internet]. 2022 Sep. 5;5(5):17964-76. Available from: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/51762>

11. CORREA, Isabelle F.S.; PIRES, Maria E. de P.; PONTE, Adrienne R.; VARGAS, Larissa J.; MONTEIRO, Glauber I.M.; PINHEIRO, Maria J. A.; DE LUCENA, Talytta M.; E SILVA, Julia da S.; RODRIGUES, Renata O.F.; RODRIGUES, Taygla de L.; LEITE, Fernanda M. M.; NASCIMENTO, Gisele D. Eficácia e efeitos colaterais dos inibidores de bomba de prótons: Revisão sistemática / Efficacy and side effects of proton pump inhibitors: Systematic review. **Braz. J. Hea. Rev.** [Internet]. 2021 Sep. 21;4(5):19653-61. Available from: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/36228>
12. SAVARINO, Vincenzo; DULBECCO, Pietro; BORTOLI, Nicola de; OTTONELLO, Andrea; SAVARINO, Edoardo. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): need for a reappraisal. **European Journal Of Internal Medicine**, [S.L.], v. 37, p. 19-24, jan. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2016.10.007>.
13. HAASTRUP, Peter Fentz; THOMPSON, Wade; SØNDERGAARD, Jens; JARBØL, Dorte Ejg. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: a review. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, [S.L.], v. 123, n. 2, p. 114-121, 24 maio 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bcpt.13023>.
14. JAYNES, Megan; KUMAR, Avinash B.. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. **Therapeutic Advances In Drug Safety**, [S.L.], v. 10, p. 204209861880992, 19 nov. 2018. <http://dx.doi.org/10.1177/2042098618809927>
15. FREEDBERG, Daniel e; KIM, Lawrence s; YANG, Yu-Xiao. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: expert review and best practice advice from the american gastroenterological association. **Gastroenterology**, [s. l], v. 4, n. 152, p. 706-715, mar. 2017.
16. SETO, Charlie T; JERALDO, Patricio; ORENSTEIN, Robert; CHIA, Nicholas; DIBASE, John K. Prolonged use of a proton pump inhibitor reduces microbial diversity: implications for clostridium difficile susceptibility. **Microbiome**, [S.L.], v. 2, n. 1, p. 42, 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/2049-2618-2-42>.
17. CHEUNG, Ka Shing; LEUNG, Wai K.. Long-term use of proton-pump inhibitors and risk of gastric cancer: a review of the current evidence. **Therapeutic Advances In Gastroenterology**, [S.L.], v. 12, p. 175628481983451, jan. 2019. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1756284819834511>.