

TERAPIA PROLONGADA OMEPRAZOL E SUAS RELAÇÃO COM NEOPLASIAS GÁSTRICAS

OMEPRAZOLE PROLONGED THERAPY AND RELATIONSHIP WITH GASTRIC NEOPLASMS

Juliângela Mariane Schröder Ribeiro dos Santos¹
Claudriana Locatelli²

Resumo: Os Inibidores da bomba de prótons são usados de forma crônica no nosso cotidiano e seu uso considerado inerte ao ser humano. Estudos recentes demonstram que o uso exagerado destes fármacos está diretamente ligado a deficiência do Ferro, Magnésio e vitamina B12, minerais fundamentais ao metabolismo humano, que estão relacionados ao aumento da susceptibilidade à pneumonia, infecções entéricas (intestinais), fraturas, entre outros. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura sobre a terapia prolongada com o inibidor da bomba de prótons - omeprazol - e sua relação com neoplasias gástricas. Esta revisão se deu através de livros da área e da Biblioteca Virtual em Saúde nas bases de dados: Lilacs; Scielo e Medline. Adotaram-se como descritores os termos "omeprazol" e "neoplasias". De acordo com trabalhos atuais, pacientes utilizando o omeprazol por um período prolongado tiveram um aumento significativo dos níveis séricos de gastrina. Este aumento está relacionado ao desenvolvimento de hiperplasia das células do tipo enterocromafins gástricas em humanos e carcinomas gástricos em ratos. Estes dados são indicativos de desenvolvimento de tumores gástricos em usuários prolongados destes fármacos. Por este motivo são necessários mais dados a respeito do efeito da hipocloridria e da hipergastrinemia prolongadas, decorrente desta terapia para descartar ou não o risco para o desenvolvimento de tumores gástricos em humanos.

Palavras-chave: Inibidores da Bomba De Prótons. Omeprazol. Neoplasias.

Abstract: Proton pump inhibitors are used chronically in our daily lives and its use is considered inert to humans. Recent studies have shown that excessive use of these drugs is directly related to deficiency of iron, magnesium and vitamin B12, essential minerals to the human metabolism that are related to increased susceptibility to pneumonia, enteric infections (intestinal), fractures, among others. The aim of this study was to conduct a literature review on long-term proton pump inhibitor therapy - Omeprazole - and its relation to gastric neoplasia. The review used books on the subject and the Virtual Health Library in databases: Lilacs; Scielo and Medline. The terms "Omeprazole" and "neoplasia" were adopted as descriptors. According to current studies, patients using omeprazole for an extended period had a significant increase on serum gastrin levels. This increase is related to the development of gastric enterochromaffin-like cells hyperplasia in humans and gastric carcinomas in rats. These data are indicatives of the development of gastric tumors in long term users of

¹ Universidade Do Oeste De Santa Catarina – Curso de Pós-Graduação em Farmacologia. Autor Correspondente: Juliângela Mariane Schröder Ribeiro dos Santos. Rod SC 302 Km 5,5 Castelhanos - CEP: 89500-000 Caçador-SC. Tel (49) 3563-7045 e-mail: juh_schroeder@yahoo.com.br.

² Universidade Do Oeste De Santa Catarina – Curso de Pós-Graduação em Farmacologia.

these drugs. For this reason, more data are needed about the effect of prolonged hypochlorhydria and hypergastrinaemia, due to this therapy, to discard or not the risk for the development of gastric tumors in humans.

Keywords: Proton Pump Inhibitors. Omeprazole. Neoplasia.

INTRODUÇÃO

Por não possuírem controle de venda no varejo, os Inibidores da bomba de prótons (IBP's) são amplamente usados de forma crônica no nosso cotidiano, sendo considerados inertes ao ser humano (LIMA & NETO FILHO, 2014).

Demonstram excelentes resultados no tratamento de doenças dispépticas, sendo drogas de primeira escolha nos consultórios médicos, baseados em estudos recentes que corroboram segurança nas prescrições. Atualmente são comercializados seis representantes desta classe: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol e dexlansoprazol (LIMA & NETO FILHO, 2014).

Segundo Katzung (2005), os IBP's inibem acentuadamente a secreção de ácido gástrico por meio de inibição específica da enzima H⁺/K⁺-ATPase na superfície secretora da célula parietal gástrica.

Quando dada uma dosagem suficiente (p. ex., 20 mg/dia por 7 dias), o omeprazol consegue reduzir a produção diária de ácido em mais de 95% (GOODMAN & GILMAN, 2012; VIANNA *et al*, 2010).

O omeprazol apresenta-se nas concentrações 10, 20 e 40 mg na forma de cápsulas ou de pó para solução injetável (40 mg). Cada concentração e/ou via de administração é indicado de acordo com a patologia apresentada. A concentração normalmente dispensada é a concentração de 20mg, que gera uma boa relação custo/benefício para o indivíduo que o utiliza (VIANNA *et al*, 2010).

Para Lima & Neto Filho (2014) e Lopes *et al* (2013), o uso exagerado dos fármacos IBP's está diretamente ligado a deficiência do Ferro, Magnésio e vitamina B12, minerais fundamentais ao metabolismo humano, que estão relacionados ao aumento da susceptibilidade à pneumonia, infecções entéricas (intestinais), fraturas, entre outros. Essa deficiência se dá pela dificuldade que o estômago tem de absorver os nutrientes devido a inibição da secreção gástrica ocasionada pelo uso contínuo destes fármacos.

A elevação do pH do estômago devido a supressão ácida dos IBP's pode levar a um aumento da carga de microrganismos patogênicos tais como *Clostridium*

difficile, *Salmonella sp*, *Campylobacter sp* e *Shigella sp* no trato gastrointestinal superior (VIANNA *et al*, 2010).

De acordo com Gomes-Carneiro, Ribeiro-Pinto & Paumgartten (1997), a proliferação celular no nível da mucosa gástrica pode ser induzida por vários agentes químicos, agindo como promotores de neoplasias no referido tecido, sendo o omeprazol um destes por inibir a secreção gástrica, causando bloqueio funcional.

Sendo assim, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura sobre a Terapia prolongada com o inibidor da bomba de prótons - omeprazol - e sua relação com neoplasias gástricas.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo de revisão bibliográfica através de livros da área e da Biblioteca Virtual em Saúde nas bases de dados: Lilacs; Scielo e Medline. Adotaram-se como descritores os termos "omeprazol" e "neoplasias" em Português e "omeprazole" e "neoplasms" em Inglês. A busca dos trabalhos foi realizada entre 25 de julho de 2015 e 10 de março de 2016, buscando todos os artigos publicados independente do ano de publicação (sem restrição de período) publicados em português e inglês. Por tratar-se de um estudo de revisão da literatura este trabalho não foi submetido a um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

DISCUSSÃO

Estudos realizados por Lacy *et al* (2010 *apud* CIM-RS, 2012), demonstraram que 3% dos pacientes utilizando o omeprazol por um período prolongado tiveram um aumento significativo dos níveis séricos de gastrina. Este aumento está relacionado ao desenvolvimento de hiperplasia das células do tipo enterocromafins gástricas (SOUZA, 2013) em humanos e carcinomas gástricos em ratos (LACY *et al*, 2010 *apud* CIM-RS, 2012; MCPHEE; PAPADAKIS, 2009 *apud* CIM-RS, 2012).

A diminuição de 95% ou mais de ácido gástrico simultaneamente com a hipergastrinemia gera alterações morfológicas significativas, como a hiperplasia de células semelhantes as enterocromafins, e isto pode ser um dos fatores iniciais para o surgimento de tumor neuroendócrino (SOUZA, 2013).

A hipergastrinemia se deve a um estímulo das células G do piloro, devido a redução da acidez gástrica pelo omeprazol. A gastrina estimula as células

enterocromafíns a liberar histamina e isso faz com que as células parietais produzam a secreção gástrica ácida. Também estimula diretamente as células parietais, com crescimento excessivo dessas células no estômago (SILVA, 2013; GOODMAN & GILMAN, 2012).

Manter o bloqueio farmacológico leva, portanto, à continuidade da estimulação e à hiperplasia das células enterocromafíns.

Além da ação promotora, por meio da indução de proliferação celular, é possível também que a prolongada acloridria, que favorece a sobrevivência de microrganismos e a colonização da mucosa, facilite a produção de carcinógenos relacionados a uma fonte endógena de compostos N-nitrosos, com importante organotropismo para a mucosa gástrica. Estes compostos seriam formados a partir da redução de nitratos em nitritos, pela produção de nitroreduases bacterianas (*Escherichia coli* e *Pseudomonas*) cuja proliferação seria estimulada pelo regime de hipocloridria prolongada (SOUZA, 2013; GOMES-CARNEIRO; RIBEIRO-PINTO & PAUMGARTTEN, 1997).

Diversos indivíduos tratados para úlcera apresentam alterações pré-cancerosas no estômago e como existe relação entre carcinoma gástrico e hipocloridria ou acloridria em humanos (GOMES-CARNEIRO; RIBEIRO-PINTO & PAUMGARTTEN, 1997), recomenda-se cautela quanto ao uso prolongado de medicamentos que causam redução da acidez, como os IBP's.

Estudos tem demonstrado que a administração de IBP's em animais (ratos e camundongos) levam a inibição da acidez gástrica, induzindo a hipergastrinemia, com hiperplasia celular e a observação de tumores carcinoides do estômago e cólon nos animais testados, embora tais acontecimentos não tenham sido verificados em seres humanos (GOODMAN & GILMAN, 2010).

Dall'Olmo *et al* (2014), realizou experimento com 115 ratos submetendo-os a procedimento cirúrgico para indução de refluxo gastroesofágico. Após a operação, dividiu-os em dois grupos: IBP (n=57) e placebo (n=58), sendo que o grupo IBP recebeu ração com 10 mg/kg por dia de omeprazol, 5 dias por semana. Após o período de 28±2 semanas, os animais foram mortos e foi avaliado os efeitos a longo prazo dos IBP's. Verificou-se uma diferença entre os dois grupos de estudo, em termos de prevalência de esofagite ulcerativa, as taxas de metaplasia de células pancreáticas acinares e neoplasia. A esofagite, como esperado, prevaleceu no grupo placebo, já as taxas de metaplasia e neoplasia apareceram em maior número no grupo IBP. Isso

sugere uma prevalência aumentada de carcinomas esofágico após longo período de utilização do omeprazol.

Já para Eslami, Nasser-Moghaddam (2013), após uma revisão de literatura no período de 1995 a 2013, não houve nenhum indício de que o uso do omeprazol por um período de 3 anos cause hiperplasia das células enterocromafins em humanos, apenas sugere-se aumento destas células quando associada a *Helicobacter pylori*.

CONCLUSÃO

Pode-se observar que os IBP's são excelentes escolhas para tratamento de dispepsias gástricas, porém, quando utilizados por um período longo, interfere na absorção de alguns nutrientes, como o Ferro, Vitamina B12 e Magnésio e também está relacionado ao desenvolvimento de hiperplasias gástricas nas células semelhantes a células enterocromafins e desenvolvimento de tumores carcinóides gástricos.

Por este motivo são necessários mais estudos a respeito do efeito da hipocloridria (redução de mais de 95% da acidez) e da hipergastrinemia prolongadas, decorrente da terapia por longos períodos com omeprazol, para que se descarte ou não a possibilidade de um aumento do risco de desenvolvimento de tumores gástricos em humanos.

REFERÊNCIAS

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): e112862. doi:10.1371/journal.pone.0112862.

ESLAMI L, NASSERI-MOGHADDAM S. Meta-analyses: Does Long-term PPI use Increase the Risk of Gastric Premalignant Lesions? *Arch Iran Med.* 2013; 16(8): 449 – 458.

GOODMAN & GILMAN. As bases farmacológicas da terapêutica. Editor: Laurence L. Brunton, John S. Lazo. Keith L. Parker; 11. ed. Porto Alegre: AMGH, 2010.

GOODMAN & GILMAN. As bases farmacológicas da terapêutica. Editor: Laurence L. Brunton; 12ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.

KATZUNG, B.G. Farmacologia Básica & Clínica. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

LACY, C.F. et al. Drug Information Handbook International. 19. ed. Hudson: Lexi-comp, 2010. *Apud* CIM-RS – Centro de Informações Sobre Medicamentos. *Uso prolongado do Omeprazol*. Faculdade de Farmácia/UFRGS. Conselho Regional de Farmácia do Rio Grande do Sul, 2012. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/boletimcimrs/USO_PROLONGADO_DE_OMEPRAZOL.pdf>, acesso em 12/02/2016.

LIMA, A.P.V; NETO FILHO, M.A. Efeitos em Longo Prazo de Inibidores da Bomba de Prótons. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR*. Vol.5,n.3, pp.45-49 (Dez 2013 - Fev 2014). Disponível em: <http://www.mastereditora.com.br/periodico/20140131_170612.pdf>, acesso em 26/07/2015.

LOPES, E.M. *et al*. Interações fármaco-alimento/nutriente potenciais em pacientes pediátricos hospitalizados. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*, 2013;34(1):131-135. Disponível em: < http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/2367/1373>, acesso em 12/02/2016.

MCPHEE, S.; PAPADAKIS, M. (Ed.) CMDT – Current Medical Diagnosis e Treatment. 48. ed. New York: McGrawHill, 2009. *Apud* CIM-RS – Centro de Informações Sobre Medicamentos. *Uso prolongado do Omeprazol*. Faculdade de Farmácia/UFRGS. Conselho Regional de Farmácia do Rio Grande do Sul, 2012. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/boletimcimrs/USO_PROLONGADO_DE_OMEPRAZOL.pdf>, acesso em 12/02/2016.

SOUZA, I.K.F DE 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. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-67202013000400015&script=sci_abstract&tlng=pt>, acesso em 12/11/2015.

VIANNA, C.J.C *et al*. *Avaliação das prescrições contendo omeprazol e associações na farmácia pública de Governador Valadares*. Universidade Vale do Rio Doce – Univale - Faculdade de ciências da saúde – FACS. Governador Valadares, 2010. Disponível em: <<http://www.pergamum.univale.br/pergamum/tcc/Avaliacao das prescricoes contendo omeprazole asso ciacoes na farmacia publica de governador valadares.pdf>>, acesso em 26/07/2015.