

RELAÇÃO ENTRE O USO DE OMEPRAZOL E O CÂNCER GÁSTRICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Data de aceite: 03/11/2020

Data de submissão: 09/08/2020

Sarah de Caldas Costa Sousa

Centro Universitário de Patos
Patos – Paraíba, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/7144475724080270>

Ohanna Núria Nunes Pereira Inácio de Queiroz

Centro Universitário de Patos
Patos – Paraíba, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/1432702181720259>

Osman Batista de Medeiros Filho

Centro Universitário de Patos
Patos – Paraíba, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/0437492256925709>

RESUMO: O omeprazol é um medicamento usado no tratamento de diversas patologias do trato gastrointestinal. Entretanto, estudos tem relacionado que essa modalidade terapêutica, de forma indevida e prolongada, pode levar a uma série de efeitos nocivos, destacando a metaplasia intestinal e hiperplasia das células neuroendócrinas, sugerindo então que essas alterações teriam relação com o desenvolvimento de tumores gástricos. O estudo objetivou discutir o mecanismo de ação e os possíveis efeitos colaterais desse medicamento, demonstrando quais as evidências clínicas de pacientes em uso de omeprazol e o desenvolvimento de câncer gástrico. A investigação foi conduzida por meio de uma revisão sistemática da literatura, com

pesquisa de trabalhos publicados nas bases de dados *Scientific Eletronic Library Online*, *Informação e Recursos para os Médicos e Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde*. Os critérios de inclusão foram artigos originais, meta-análises, revisões sistemáticas e revisões de especialistas, publicados entre janeiro de 2009 e junho de 2018, nas línguas inglesa e portuguesa, que avaliaram relações entre o uso de omeprazol e o câncer gástrico, efeitos colaterais do omeprazol e indicações clínicas do seu uso. Foi evidenciado que o que leva ao aparecimento dos efeitos indesejados ao fármaco é o uso indevido ou sem indicação clínica, pois dependendo da dose e do tempo de uso, os efeitos podem ser benéficos ou prejudiciais, fazendo-se necessário mais estudos acerca do tema.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer Gástrico. Omeprazol. Tratamento.

RELATIONSHIP BETWEEN THE USE OF OMEPRAZOL AND GASTRIC CANCER: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT: Omeprazole is a medicine used to treat various conditions of the gastrointestinal tract. However, articles have related that this modality improperly and prolonged, can lead to a series of harmful effects, highlighting the intestinal metaplasia and hyperplasia of the neuroendocrine cells, suggesting then that these alterations would be related to the development of gastric tumors. The study aimed to discuss the mechanism of action and possible side effects of this drug, demonstrating the clinical evidence of patients taking omeprazole and the development

of gastric cancer. The research was conducted through a systematic review of the literature, using papers published in the Scientific Electronic Library Online database, Information and Resources for Physicians and Latin American Literature in Health Sciences. The inclusion criteria were original articles, meta-analyses, systematic reviews and expert reviews, published between January 2009 and June 2018, in the English and Portuguese languages, which evaluated the relationships between omeprazole use and gastric cancer, side effects of omeprazole and clinical indications of its use. It has been shown that what leads to the appearance of undesirable effects to the drug is undue use or without clinical indication, because depending on the dose and the time of use, the effects can be beneficial or harmful, requiring further studies on the subject.

KEYWORDS: Gastric Cancer. Omeprazole. Treatment.

1 | INTRODUÇÃO

O Omeprazol é um fármaco que pertence a classe dos Inibidores da Bomba de Prótons (IBPs), que são muito utilizados no tratamento de diversas patologias relacionadas ao trato gastrointestinal, tais como a doença do refluxo gastroesofágico, úlceras pépticas, dispepsia não ulcerosas e as gastrites. Entretanto, recentemente alguns estudos têm relacionado que essa modalidade terapêutica de forma indevida e prolongada, pode levar a uma série de efeitos nocivos, como alterações na mucosa gástrica, hipocalcemia, deficiência de vitamina B12, interações medicamentosas, entre outros (ARAÚJO, 2017; ARAI; GALLERANI, 2011).

A mais polêmica destas alterações seriam as modificações na mucosa gástrica, levando a atrofia glandular, metaplasia intestinal e hiperplasia das células neuroendócrinas, sugerindo então que essas alterações teriam relação com o desenvolvimento de tumores gástricos (SOUZA, 2013).

Ainda conforme os autores, um dos mecanismos carcinogênicos seria hipersecreção de gastrina, que exerceria efeitos tróficos sobre as células enteroendócrinas, levando à hiperplasia e posteriormente aos tumores nessa região. Outro mecanismo possível seria a presença de compostos N-nitrosos, potencialmente carcinogênicos e com tropismo pela mucosa gástrica. Esses compostos só são produzidos na presença de bactérias, destacadamente *Escherichia coli* e *Pseudomonas*, que seriam estimuladas pela hipocloridria medicamentosa.

A gastrite é provocada principalmente pela *Helicobacter pylori* e a presença dessa bactéria eleva o risco de câncer gástrico em até seis vezes. O tratamento de escolha para a gastrite é o omeprazol, mas o uso prolongado desse medicamento levaria à piora progressiva das gastrites em pacientes infectados por esse microorganismo por causar hipocloridria (MULLER et al., 2007).

A utilização contínua do omeprazol, principalmente por automedicação,

ainda é um grande problema no Brasil, tendo em vista que esse medicamento pode causar efeitos agudos ou crônicos. Além disso, há o desconhecimento da população sobre seus efeitos, dificuldade de acesso ao profissional de saúde e indicações de terceiros (SOUZA, 2013).

A realização desse estudo se justifica pela importância de discutir o mecanismo de ação e os possíveis efeitos colaterais desse medicamento, visto que ele vem sendo usado de forma indevida ou sem indicação clínica, muitas vezes sem a prescrição médica.

Embora haja estudos comprovando que o omeprazol é o mais potente inibidor da secreção ácido-gástrica disponível no mercado, compreende-se ainda a necessidade de prosseguir os estudos acerca dos danos à saúde humana originados pelo seu uso (ARAÚJO, 2017).

A partir do exposto, o objetivo do trabalho foi realizar uma revisão sistemática da literatura sobre o uso de omeprazol e sua relação com o desenvolvimento de câncer gástrico, tipificando os mecanismos pelos quais esse medicamento leva ao desenvolvimento da neoplasia no estômago, ilustrando os demais efeitos colaterais do mesmo e identificando as indicações clínicas do omeprazol.

2 | METODOLOGIA

Este trabalho foi elaborado por meio de uma revisão sistemática. Este método fundamenta-se em coletar dados disponíveis na literatura e compará-los para aprofundar conhecimento sobre o tema investigado (GALVÃO; PEREIRA, 2014).

O questionamento elaborado para a realização desse estudo foi: “o uso de omeprazol está relacionado ao desenvolvimento de câncer gástrico?”. Foram utilizados trabalhos publicados nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde (LILACS) e na Informação e Recursos para os Médicos (MEDSCAPE).

A seleção dos descritores foi feita mediante consulta aos Descritores Controlados em Ciências da Saúde. As bases de dados foram pesquisadas com as palavras-chave seguintes: “câncer gástrico” AND “omeprazol”, “câncer gástrico”, “omeprazol” e “inibidor da bomba de prótons”.

Através do processo de busca foram identificadas inicialmente 2270 publicações potencialmente eficazes para a pesquisa. Em seguida foram aplicados os seguintes critérios de inclusão: artigos originais, meta-análises, revisões sistemáticas e revisões de especialistas, publicados entre janeiro de 2009 e junho de 2018, nas línguas inglesa e portuguesa, que avaliem relações entre o uso de omeprazol e o câncer gástrico, efeitos colaterais do omeprazol e indicações clínicas

do seu uso, com resumos disponíveis nos bancos de dados informatizados e texto disponível na íntegra na internet. Utilizaram-se como critérios de exclusão estudos que abordem outros IBPs, relatos de caso, cartas ao editor ou estudos que abordem relação com outros tipos de câncer.

Após a primeira análise com leitura dos títulos, 32 artigos foram selecionados para a leitura dos resumos. Posteriormente à leitura dos resumos, a amostra foi representada por 12 artigos que atenderam aos critérios de inclusão e foram selecionados para o estudo.

3 | RESULTADOS

Conforme o quadro 1, percebe-se que a base de dados de maior destaque foi a SCIELO com aproximadamente 58,3%, a base de dados LILACS teve 33,3% e a MEDSCAPE correspondeu a apenas 8,4%. Com relação aos periódicos, observa-se uma diversidade, mas Arquivos Brasileiros de cirurgia digestiva liderou a estatística com 16,6%. E no que diz respeito ao idioma, o português liderou com 91,6%, enquanto o inglês totalizou apenas 8,4%. Verifica-se, ainda, que 59% pertence à categoria que inclui o omeprazol como fator de risco para neoplasia gástrica e 41% na categoria que não mostra relação.

Categoria 1: O uso de omeprazol relacionado ao risco de câncer gástrico.				
Autor	Título	Base de dados	Tipo de publicação	Idioma
ARAÚJO, 2017	Riscos e benefícios do uso prolongado de Omeprazol.	LILACS	Revista Especialize On-line IPOG.	Português
CHEUNG et al., 2017	Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for <i>Helicobacter pylori</i> : a population-based study	MEDSCAPE	Gut	Inglês
HOEFLER; LEITE, 2009	Segurança do uso contínuo de inibidores da bomba de prótons.	LILACS	Boletim farmacoterapêutica.	Português
MARTINS; BONATTO, 2014	Pólipos gástricos estão relacionados ao uso crônico de inibidores de bomba de próton?	LILACS	GED gastroenterol. endosc. dig.	Português
MENEGASSI; CZECZKOL; CZECZKO, 2010	Prevalência de alterações proliferativas gástricas em pacientes com uso crônico de inibidores de bomba de prótons.	SCIELO	Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva.	Português
RASCADO et al., 2017	Inibidores da Bomba de Prótons podem aumentar o risco de câncer gástrico.	LILACS	Centro de Farmacovigilância da UNIFAL/MG.	Português
VIANA et al., 2010	Avaliação das prescrições contendo omeprazol e associações na farmácia pública de Governador Valadares	SCIELO	Monografia	Português

Categoria 2: O uso de omeprazol não relacionado ao risco de câncer gástrico.				
CAMPELO; LIMA, 2012	Perfil Clínico epidemiológico do Câncer Gástrico Precoce em um Hospital de Referência em Teresina	SCIELO	Revista Brasileira de Cancerologia	Português
CHINZON; CHINZON; RUZZI, 2015	Perfil de segurança da terapia com inibidores de bomba de prótons (IBP).	SCIELO	Grupo Editorial Moreira Júnior.	Português
LIMA; NETO FILHO, 2014	Efeitos em longo prazo de inibidores da bomba de prótons.	SCIELO	Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research.	Português
SILVA; FELICIO, 2016	Fatores de risco para o câncer gástrico em grupos de classe sócioeconômico baixa: revisão literaria.	SCIELO	Revista de Iniciação Científica da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações.	Português
SOUZA et al., 2013	Análise qualitativa das alterações anatomopatológicas na mucosa gástrica decorrentes da terapêutica prolongada com inibidores da bomba de prótons: estudos experimentais x estudos clínicos.	SCIELO	Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva.	Português

Quadro 1. Categorização dos Estudos Selecionados

Fonte: Dados de Pesquisa (2018).

4 | DISCUSSÃO

O câncer é o conjunto de mais de 100 doenças que tem em comum o crescimento desordenado de células que invadem tecidos e órgãos. Essas células podem ser muito agressivas e descontroláveis, já que se dividem rapidamente, provocando o desenvolvimento de tumores malignos que podem se propagar para outras regiões (INCA, 2018).

A estimativa é 576 mil novos casos de cânceres; desses, 20 mil estão relacionados ao câncer gástrico, sendo 65% desses diagnósticos em homens acima de 50 anos. Nas regiões Norte e Nordeste do Brasil, constata-se o terceiro maior índice entre a população. Os tumores gástricos são classificados em três tipos histológicos: adenocarcinoma (responsável por 95% dos tumores), linfoma (3% dos casos) e leiomiossarcoma (2%) (SILVA; FELICIO, 2016).

Nas populações de baixo nível socioeconômico, a prevalência de câncer gástrico e a mortalidade são três vezes maiores do que nos grupos de nível socioeconômico alto, devido aos hábitos alimentares, fatores sociais, ambientais e clínicos (CAMPELO; LIMA, 2012).

O câncer gástrico surge com alterações da mucosa, que, sob a ação de muitos fatores, adquire um fenótipo progressivamente regressivo, substituindo as células normais do organismo por aquelas que são naturais do intestino (delgado

e grosso), que é o sentido inverso do que ocorre durante o desenvolvimento fetal. Esse processo de mutação da mucosa do estômago ocorre em longo prazo e sugere que os fatores de risco para o câncer gástrico atuem desde a infância e por muito tempo (SILVA; FELICIO, 2016). Outros fatores de risco são os fatores ambientais, como o tabaco (CAMPELO; LIMA, 2012; SILVA; FELICIO, 2016; INCA, 2018; BAU; HUTH, 2011). Quanto aos relacionados a fatores clínicos, a maioria dos cânceres gástricos está relacionada a uma longa exposição da mucosa gástrica ao processo inflamatório causado pelo *Helicobacter pylori* (CAMPELO; LIMA, 2012).

O omeprazol, assim como o lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol e esomeprazol, pertence à classe dos inibidores da bomba de prótons (IBPs), os quais agem suprimindo a secreção de ácido gástrico por meio de inibição específica da enzima H⁺,K⁺ ATPase na superfície secretora da célula parietal do estômago. Logo, o uso crônico de IBPs preocupa a medicina, pois eles inibem irreversivelmente essa enzima. Eles são pró-fármacos que precisam ser ativados em ambiente ácido e só realizam sua ação quando são absorvidos pelo sangue e transportados para o interior de células parietais (ARAÚJO, 2017).

O omeprazol é utilizado para o tratamento de distúrbios relacionados à secreção ácida do estômago, como: alívio de sintomas e tratamento do refluxo gastroesofágico, úlceras gástricas e duodenais, erradicação da infecção por *H. pylori*, prevenção e tratamento de danos por uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), controle de quadros de hipersecreção ácida e tratamento de sangramentos do trato gastrointestinal alto (LIMA; NETO FILHO, 2014)

Em geral, o omeprazol causa poucos efeitos adversos, sendo bem tolerado e seguro. Os efeitos adversos mais comuns são: náuseas, dor abdominal, constipação intestinal, cefaleia, flatulência e diarreia. Porém, pode também resultar em efeitos mais graves, como hematúria, proteinúria e infecção do trato urinário, sendo esses raros e pouco frequentes. Pode ainda ocorrer alteração da histologia gástrica com seu uso indevido e prolongado (ARAÚJO, 2017).

Há relação entre o uso crônico de omeprazol com alterações proliferativas gástricas, afirmando ainda que a infecção pelo *H. pylori* juntamente com a utilização desse medicamento pode causar aceleração ou progressão da gastrite crônica do antro gástrico para uma gastrite crônica predominante no corpo gástrico. Essa alteração pode ser um fator de risco para câncer de estômago (MARTINS; BONATTO, 2014).

De acordo com um estudo populacional observacional realizado em Hong Kong, o uso de omeprazol também é considerado um fator de risco para o desenvolvimento de câncer de estômago. Eles compararam pacientes em uso de IBPs e pacientes em uso de antagonistas do receptor H₂ da histamina (ARH2) para o risco de câncer gástrico. Os pacientes do último grupo não apresentaram risco

maior, o que apoia ainda mais o papel específico dos IBPs no desenvolvimento da neoplasia gástrica (CHEUNG et al., 2017).

A utilização por longo prazo de omeprazol em humanos pode então relacionar-se com a proliferação de células e tumores carcinoides (CHEUNG et al., 2017), devido à hipergastrinemia compensatória. Como os IBPs inibem a secreção ácida, por *feedback* negativo, há estímulo à produção de gastrina e consequente produção maior de ácido gástrico (MENEGASSI; CZECZKOL; CZECZKO, 2010).

Apesar de ser considerada segura a terapia com os IBPs, ela contribui com o agravamento da atrofia gástrica e pacientes que fazem uso prolongado dessa medicação tiveram um aumento de 43% no risco de desenvolver o câncer de estômago (HOEFLER; LEITE, 2009).

Porém, a relação entre tumor gástrico e o uso de omeprazol ainda não foi bem estabelecido em humanos, apesar de estudos clínicos a respeito desse assunto demonstrarem o efeito trófico exercido pela hipergastrinemia, decorrente da hipocloridria, após uso contínuo e prolongado desse medicamento sobre as células gástricas. Ainda há objeção sobre a influência da infecção por *Helicobacter pylori* sobre essas células (SOUZA et al., 2013; RASCADO et al., 2017).

Apesar de ainda não ser possível afirmar que o tratamento prolongado com omeprazol induza ou acelere a progressão de câncer gástrico em humanos, alguns autores demonstraram ou sugeriram que o seu uso prolongado poderia promover o desenvolvimento de câncer no estômago, associado à hipergastrinemia, progressão da gastrite atrófica ou hiperplasia das células estomacais.

Sabe-se que esses aspectos isoladamente não são responsáveis pelo aumento de incidência de neoplasia, já que há a participação de fatores genéticos e ambientais (CHINZON; CHINZON; RUZZI, 2015). Logo, o que leva ao aparecimento dos efeitos indesejados ao fármaco é o uso indevido ou sem indicação clínica, pois dependendo da dose e do tempo de uso, os efeitos podem ser benéficos ou prejudiciais (SOUZA et al., 2013).

5 | CONCLUSÃO

Os achados indicam que o uso prolongado do omeprazol possui efeito relevante sobre o risco aumentado de desenvolver neoplasias gástricas. Contudo, os estudos afirmam os riscos, mas não mensuram a intensidade.

Esta constatação sugere que são necessários mais estudos com protocolos diferentes, com maior número de pacientes e maiores tempo de tratamento com o esse medicamento para confirmar tal hipótese.

REFERÊNCIAS

- ARAI, A. E.; GALLERANI, S. M. C. **Uso crônico de fármacos inibidores da bomba de prótons: Eficácia clínica e efeitos adversos**. 2011. Monografia (Especialização em farmacologia). Centro Universitário Filadélfia, Londrina.
- ARAUJO, E. G. M. Riscos e benefícios do uso prolongado de Omeprazol. **Revista Especialize On-line IPOG** - Goiânia - Ano 8, Edição nº 14, Vol. 01, 2017.
- BAU, F. C.; HUTH, A. Fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento do câncer gástrico e de esôfago. **Revista Contexto & Saúde Ijuí**, v. 21 n. 11, p. 16-24, 2011.
- CAMPELO, J. C. L.; LIMA, L. C. Perfil clínico epidemiológico do câncer gástrico precoce em um hospital de referência em Teresina, Piauí. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.58, n 1, p. 15-20, 2012.
- CHEUNG, K. S., et al. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. **Gut**, p. 28-35, 2017.
- CHINZON, D.; CHINZON, M.; RUZZI, A. M. Perfil de segurança da terapia com inibidores de bomba de prótons (IBP). **Clínica e Terapêutica Gastroenterologia**, v.1, n.1, p. 11-16, 2015.
- GALVÃO, T. F.; PEREIRA, M. G. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, DF, v. 23, n. 1, p. 183-184, 2014.
- HOEFLER, R.; LEITE, B. F. Segurança do uso contínuo de inibidores da bomba de prótons. Boletim Farmacoterapêutica. **Revista Pharmacia Brasileira**, n.70, p.1-3, 2009.
- INCA. Instituto Nacional de Câncer. **ABC do Câncer**: abordagens básicas para o controle do câncer. 4ed. Rio de Janeiro, 2018.
- LIMA, A. V.; NETO FILHO, M. D. A. Efeitos em longo prazo de inibidores bomba de protons, **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v.5, n.3, p.45-49, 2014.
- MARTINS, R. F.; BONATTO, M. W. Pólipos gástricos estão relacionados ao uso crônico de inibidores de bomba de próton? **GED Gastroenterologia Endoscopia Digestiva**, v. 33, n. 4, 2014.
- MENEGASSI V. S.; CZECZKOL. E. A.; CZECZKO L. S. G. Prevalência de alterações proliferativas gástricas em pacientes com uso crônico de inibidores de bomba de prótons. **Arquivo Brasileiro Cirurgia Digestiva**, v,23, n.3, p.145-149, 2010.
- MULLER, L. B., et al. Prevalência da infecção por *Helicobacter pylori* e das lesões precursoras do câncer gástrico em pacientes dispépticos. **Arquivo de Gastroenterologia**, v. 44, n. 2, p. 93-98, 2007.
- RASCADO, R.R., et al. Inibidores da Bomba de Prótons podem aumentar o risco de câncer gástrico. Centro de Farmacovigilância da UNIFAL/MG, v. 1, n.1, p. 1-2, 2017.

SILVA, V.C.S; FELICIO, D.C. Fatores de risco para o câncer gástrico em grupos de classe socioeconômica baixa: revisão literária. **Revista de Iniciação Científica da Universidade Vale do Rio Verde**. v. 6, n. 1. 2016.

SOUZA, I. K. F., 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. **Arquivo Brasileiro de Cirurgia Digestiva**, v.26, n.4, p.328-334, 2013.

VIANNA, C. J. C., et al. **Avaliação das prescrições contendo omeprazol e associações na farmácia pública de Governador Valadares**. 2010. 71p. Monografia (Bacharelado em farmácia). Faculdade de ciências da saúde, Universidade Vale do Rio Doce, Governador Valadares.