

# CIÊNCIAS MÉDICAS:

CAMPO TEÓRICO, MÉTODOS, APLICABILIDADE E LIMITAÇÕES

2

**BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO**  
(ORGANIZADOR)

**Atena**  
Editora  
Ano 2021

# CIÊNCIAS MÉDICAS:

CAMPO TEÓRICO, MÉTODOS, APLICABILIDADE E LIMITAÇÕES

2

**BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO**  
(ORGANIZADOR)

**Atena**  
Editora  
Ano 2021

### **Editora Chefe**

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

### **Assistentes Editoriais**

Natalia Oliveira

Bruno Oliveira

Flávia Roberta Barão

### **Bibliotecária**

Janaina Ramos

### **Projeto Gráfico e Diagramação**

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

### **Imagens da Capa**

iStock

### **Edição de Arte**

Luiza Alves Batista

### **Revisão**

Os autores

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2021 Os autores

Copyright da Edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

### **Conselho Editorial**

#### **Ciências Humanas e Sociais Aplicadas**

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná

Prof. Dr. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia

Profª Drª Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília  
Prof. Dr. Arnaldo Oliveira Souza Júnior – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense  
Prof. Dr. Crisóstomo Lima do Nascimento – Universidade Federal Fluminense  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Cristina Gaio – Universidade de Lisboa  
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília  
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo  
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá  
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará  
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima  
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros  
Prof. Dr. Humberto Costa – Universidade Federal do Paraná  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice  
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador  
Prof. Dr. José Luis Montesillo-Cedillo – Universidad Autónoma del Estado de México  
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins  
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Miguel Rodrigues Netto – Universidade do Estado de Mato Grosso  
Prof. Dr. Pablo Ricardo de Lima Falcão – Universidade de Pernambuco  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador  
Prof. Dr. Saulo Cerqueira de Aguiar Soares – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa Ribeiro Simon Cavalcanti – Universidade Católica do Salvador  
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

#### **Ciências Agrárias e Multidisciplinar**

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano  
Prof. Dr. Arinaldo Pereira da Silva – Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará  
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia  
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa  
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal do Semi-Árido  
Prof. Dr. Jayme Augusto Peres – Universidade Estadual do Centro-Oeste  
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará  
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido  
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

### **Ciências Biológicas e da Saúde**

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília  
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás  
Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí  
Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina  
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília  
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira  
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra  
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia  
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco  
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará  
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas  
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará  
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federacl do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá  
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados  
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino  
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora  
Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí  
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

### **Ciências Exatas e da Terra e Engenharias**

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto  
Profª Drª Ana Grasielle Dionísio Corrêa – Universidade Presbiteriana Mackenzie  
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás  
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Dr. Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás  
Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia  
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Profª Drª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará  
Profª Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho  
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá  
Prof. Dr. Marco Aurélio Kistemann Junior – Universidade Federal de Juiz de Fora  
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Profª Drª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Sidney Gonçalo de Lima – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

#### **Linguística, Letras e Artes**

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins  
Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro  
Profª Drª Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará  
Profª Drª Edna Alencar da Silva Rivera – Instituto Federal de São Paulo  
Profª Drª Fernanda Tonelli – Instituto Federal de São Paulo,  
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões  
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná  
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará  
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste  
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

#### **Conselho Técnico científico**

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo  
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza  
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba  
Prof. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva – Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí  
Profª Ma. Adriana Regina Vettorazzi Schmitt – Instituto Federal de Santa Catarina  
Prof. Dr. Alex Luis dos Santos – Universidade Federal de Minas Gerais  
Prof. Me. Alexandre Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional  
Profª Ma. Aline Ferreira Antunes – Universidade Federal de Goiás  
Profª Drª Amanda Vasconcelos Guimarães – Universidade Federal de Lavras  
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão  
Profª Drª Andrezza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico  
Profª Drª Andrezza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia  
Profª Ma. Anelisa Mota Gregoleti – Universidade Estadual de Maringá  
Profª Ma. Anne Karynne da Silva Barbosa – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais  
Prof. Me. Armando Dias Duarte – Universidade Federal de Pernambuco  
Profª Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar  
Profª Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos  
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Me. Carlos Augusto Zilli – Instituto Federal de Santa Catarina  
Prof. Me. Christopher Smith Bignardi Neves – Universidade Federal do Paraná  
Profª Drª Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo  
Profª Drª Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas  
Prof. Me. Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará

Profª Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília  
Profª Ma. Daniela Remião de Macedo – Universidade de Lisboa  
Profª Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás  
Prof. Me. Edevaldo de Castro Monteiro – Embrapa Agrobiologia  
Prof. Me. Edson Ribeiro de Brito de Almeida Junior – Universidade Estadual de Maringá  
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases  
Prof. Me. Eduardo Henrique Ferreira – Faculdade Pitágoras de Londrina  
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil  
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita  
Prof. Me. Ernane Rosa Martins – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás  
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí  
Prof. Dr. Everaldo dos Santos Mendes – Instituto Edith Theresa Hedwing Stein  
Prof. Me. Ezequiel Martins Ferreira – Universidade Federal de Goiás  
Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora  
Prof. Me. Fabiano Eloy Atílio Batista – Universidade Federal de Viçosa  
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas  
Prof. Me. Francisco Odécio Sales – Instituto Federal do Ceará  
Prof. Me. Francisco Sérgio Lopes Vasconcelos Filho – Universidade Federal do Cariri  
Profª Drª Germana Ponce de Leon Ramirez – Centro Universitário Adventista de São Paulo  
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária  
Prof. Me. Givanildo de Oliveira Santos – Secretaria da Educação de Goiás  
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina  
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro  
Profª Ma. Isabelle Cerqueira Sousa – Universidade de Fortaleza  
Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia  
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College  
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará  
Prof. Dr. José Carlos da Silva Mendes – Instituto de Psicologia Cognitiva, Desenvolvimento Humano e Social  
Prof. Me. Jose Elyton Batista dos Santos – Universidade Federal de Sergipe  
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay  
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco  
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás  
Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFGA  
Prof. Dr. Kárpio Márcio de Siqueira – Universidade do Estado da Bahia  
Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis  
Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR  
Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará  
Profª Ma. Lilian de Souza – Faculdade de Tecnologia de Itu  
Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ  
Profª Drª Lúvia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás  
Prof. Dr. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe  
Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná  
Profª Ma. Luana Ferreira dos Santos – Universidade Estadual de Santa Cruz  
Profª Ma. Luana Vieira Toledo – Universidade Federal de Viçosa  
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados  
Prof. Me. Luiz Renato da Silva Rocha – Faculdade de Música do Espírito Santo  
Profª Ma. Luma Sarai de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas  
Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos

Prof. Me. Marcelo da Fonseca Ferreira da Silva – Governo do Estado do Espírito Santo  
Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior  
Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo  
Prof. Me. Marcos Roberto Gregolin – Agência de Desenvolvimento Regional do Extremo Oeste do Paraná  
Profª Ma. Maria Elanny Damasceno Silva – Universidade Federal do Ceará  
Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
Prof. Dr. Pedro Henrique Abreu Moura – Empresa de Pesquisa Agropecuária de Minas Gerais  
Prof. Me. Pedro Panhoca da Silva – Universidade Presbiteriana Mackenzie  
Profª Drª Poliana Arruda Fajardo – Universidade Federal de São Carlos  
Prof. Me. Rafael Cunha Ferro – Universidade Anhembi Morumbi  
Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Me. Renan Monteiro do Nascimento – Universidade de Brasília  
Prof. Me. Renato Faria da Gama – Instituto Gama – Medicina Personalizada e Integrativa  
Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal  
Prof. Me. Robson Lucas Soares da Silva – Universidade Federal da Paraíba  
Prof. Me. Sebastião André Barbosa Junior – Universidade Federal Rural de Pernambuco  
Profª Ma. Silene Ribeiro Miranda Barbosa – Consultoria Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão  
Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo  
Prof. Dr. Sullivan Pereira Dantas – Prefeitura Municipal de Fortaleza  
Profª Ma. Taiane Aparecida Ribeiro Nepomoceno – Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Universidade Estadual do Ceará  
Profª Ma. Thatianny Jasmine Castro Martins de Carvalho – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Me. Tiago Silvio Dedoné – Colégio ECEL Positivo  
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

## Ciências médicas: campo teórico, métodos, aplicabilidade e limitações 2

**Bibliotecária:** Janaina Ramos  
**Diagramação:** Camila Alves de Cremona  
**Correção:** Mariane Aparecida Freitas  
**Edição de Arte:** Luiza Alves Batista  
**Revisão:** Os autores  
**Organizador:** Benedito Rodrigues da Silva Neto

### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

C569 Ciências médicas: campo teórico, métodos, aplicabilidade e limitações 2 / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

230 p., il.

ISBN 978-65-5983-292-7

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.927210807>

1. Medicina. 2. Saúde. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da (Organizador). II. Título.

CDD 610

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

**Atena Editora**

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)

[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)

## DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

## DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, desta forma não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

## APRESENTAÇÃO

Apresentamos a mais nova obra no campo das Ciências Médicas intitulada “Ciências Médicas Campo Teórico, Métodos, Aplicabilidade e Limitações” coordenada pela Atena Editora disposta, inicialmente, em quatro volumes, objetivando destacar todo espectro de ação da medicina desde a teoria à prática. Todo o trabalho que de forma didática foi subdividido em quatro volumes foi desenvolvido em território nacional o que implica no trabalho constante dos profissionais da saúde no Brasil para o avanço da saúde do país mesmo em face dos diversos impecilios e dificuldades enfrentadas.

Deste modo direcionamos ao nosso leitor uma produção científica com conhecimento de causa do seu título proposto, o que a qualifica mais ainda diante do cenário atual e aumentando a importância de se aprofundar no conhecimento nas diversas técnicas de estudo do campo médico que tragam retorno no bem-estar físico, mental e social da população.

Repetimos aqui uma premissa de que ano atual tem revelado a importância da valorização da pesquisa, dos estudos e do profissional da área médica, já que estes tem sido o principal escudo e amparo nos últimos meses. Esta obra, portanto, compreende uma comunicação de dados muito bem elaborados e descritos das diversas áreas da medicina oferecendo uma teoria muito bem elaborada nas revisões literárias de cada capítulo, descrevendo metodologias tradicionais e também as mais recentes, aplicando as mesmas na realidade atual de cada cidade onde os trabalhos foram desenvolvidos e onde os resultados foram obtidos.

A disponibilização destes dados através de uma literatura, rigorosamente avaliada, evidencia a importância de uma comunicação sólida com dados relevantes na área médica, deste modo a obra alcança os mais diversos nichos das ciências médicas. A divulgação científica é fundamental para romper com as limitações nesse campo em nosso país, assim, mais uma vez parabenizamos a estrutura da Atena Editora por oferecer uma plataforma consolidada e confiável para estes pesquisadores divulguem seus resultados.

Desejo à todos uma excelente leitura!

Benedito Rodrigues da Silva Neto

## SUMÁRIO

### **CAPÍTULO 1..... 1**

#### **A IMPORTÂNCIA DA EDUCAÇÃO INTERPROFISSIONAL EM SAÚDE: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Luísa Schultz Coelho Kampits

Ana Cristina Pippi dos Santos

Gisele Baggio

Amanda Eveline Lermen

Raphael Loureiro Borges

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9272108071>

### **CAPÍTULO 2..... 6**

#### **A IMPORTÂNCIA DA PREPARAÇÃO MÉDICA NO SALVAMENTO A DESASTRES**

Gisele de Jesus Batista

Fernanda Roques Felipe

Carla Thailenna Jorge Pereira

Andrenia Soares Montes

Milena Matos Cruz

Kássio Maluar Gonçalves Luz

Laura Costa Gomes

Natalia Rose de Almeida Leite Furtado

Deyla Jordana de Oliveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9272108072>

### **CAPÍTULO 3..... 11**

#### **A PSICOLOGIA MÉDICA PARA FORMULAÇÃO DO DIAGNÓSTICO GLOBAL DE UMA PACIENTE EM HEMODIÁLISE: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA**

Lucas Matheus da Silva Castro

Andrea Marcela dos Santos Lopes

Mainã Cristina Santos dos Santos

Maria de Jesus Rodrigues de Freitas

Luciana Brandão Carreira Del Nero

Giovana Silva Correa Reis

João Vitor Tavares Carneiro

Arilson Lima da Silva

Genislaine Pereira Ferreira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9272108073>

### **CAPÍTULO 4..... 20**

#### **ANODIZAÇÃO EM LIGAS DE TITÂNIO UTILIZADAS PARA FABRICAÇÃO DE COMPONENTES PARA A ÁREA DA MEDICINA E DA ODONTOLOGIA PARA A EMPRESA SYREOS**

Poliana Listone

Ghisana Fedrigo

Mateus Ritter Pasini

Mario Wolfart Junior

Carlos Roberto Wolz

Guilherme Pauli

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9272108074>

**CAPÍTULO 5..... 30**

**CEFALEIA EM SALVAS ASSOCIADA A MIGRÂNEA COM AURA EM PACIENTE JOVEM DO SEXO FEMININO: RELATO DE CASO**

Juliana Magna de Souza Quartezeni Duarte

Laila Radael Albiani

Nicolas Schwambach Krohling

Raysa Porto Nico

Soo Yang Lee

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9272108075>

**CAPÍTULO 6..... 36**

**CUIDADOS PALIATIVOS: UM BREVE OLHAR SOBRE A EVOLUÇÃO DAS NORMAS E CONCEITOS**

Melca Bonini

Gabriela dos Santos Medina

Marina Cagini

Erica Nunes da Silva

Luci Mendes de Melo Bonini

Leonardo de Souza Piber

Ana Cristina Ribeiro Zollner

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9272108076>

**CAPÍTULO 7..... 48**

**EFEITOS DO BANHO DE OFURÔ EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Jessica Carolinne Mascarenhas Costa

Sarah Patrícia de Oliveira Rocha

Isabel Clarisse Albuquerque Gonzaga

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9272108077>

**CAPÍTULO 8..... 56**

**ESPONDILODISCITE POR PÉ DIABÉTICO: RELATO DE CASO**

Nicolas de Vargas Franco

Grasielly Mariza Segala

Kátia Elisabete Pires Souto

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9272108078>

**CAPÍTULO 9..... 59**

**FÍSTULAS APÓS PROCEDIMENTOS BARIÁTRICOS – TÉCNICA DE SLEEVE GÁSTRICO E BYPASS GÁSTRICO**

Gabriel Moretto Sandri

Aline Silveira

Bruno Zilberstein

Danilo Dallago De Marchi  
Fernando Furlan Nunes  
Eduardo Lins Lima  
Willy Petrini Souza  
Gil Abdallah Tosta

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9272108079>

**CAPÍTULO 10..... 69**

**GESTAÇÃO ECTÓPICA ROTA EM PACIENTE COM LAQUEADURA TUBÁRIA: UM RELATO DE CASO**

Daniela Moura França  
Lázaro Luiz de Paula Neto  
Francine Festuci Figueiredo Bertozzi  
Isabela de Oliveira Bertoldo  
Nathalia Komatsu Cardoso  
Gabriel Monteiro Peixoto

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.92721080710>

**CAPÍTULO 11 ..... 79**

**HÉRNIA INGUINAL GIGANTE COM PERDA DE DOMICÍLIO ENCARCERADA E COM ISQUEMIA MESENTÉRICA: RELATO DE CASO**

Victor Costa Monteiro  
Sérgio de Oliveira Cunha Junior  
Christhyane Diniz Santos  
Renata Gomes de Oliveira  
Márcio Antônio de Pádua Guimarães Neto  
Allana Tonini Fernandes  
Alessandra Jaco Yamamoto  
Renner Pereira da Silva Melo  
Natália David Vilela  
Pabline Vanin Claudino  
Hatus Flávio Fernandes e Souza  
Nathália Dutra Naves

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.92721080711>

**CAPÍTULO 12..... 89**

**IMPACTO DO TRANSTORNO DO ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO POR ABUSO SEXUAL NO DESENVOLVIMENTO CEREBRAL INFANTIL**

Nathan Marcondes Freitas Leite  
Carolina Naville de Farias  
Natan Bueno Rainho  
Stella Rodrigues Barros do Nascimento  
Flávio Silva Tampelini

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.92721080712>

**CAPÍTULO 13..... 99**

**INSUFICIÊNCIA VENOSA EM PACIENTES DIABÉTICOS**

Anderson Stefani Gratieri  
Ramon Ventura Ferreira dos Santos  
Mario Martins  
Ricardo Zanetti Gomes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.92721080713>

**CAPÍTULO 14..... 105**

**LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E ANOMALIAS CAROTÍDEAS COMO FATOR DE RISCO PARA ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO**

Yasmin Castro Marques  
André Luiz Pollo  
Isabela Cordeiro Pântano  
Caroline Gil Ferreira  
Guilherme Almeida de Oliveira  
Juliana Arantes Calil  
Lara Busnardo Louzada  
Renan Munhoz Braz  
Taísa Bento Marquez  
Fabio Henrique Limonte  
Antonio Luciano Batista de Lucena Filho

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.92721080714>

**CAPÍTULO 15..... 110**

**O IMPACTO DA EPILEPSIA NA QUALIDADE DE VIDA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

Laucy Coelho de Oliveira  
Leandro Fernandes Pontes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.92721080715>

**CAPÍTULO 16..... 125**

**PREVALÊNCIA DA DEPRESSÃO PÓS-PARTO E OS RISCOS RELACIONADOS À PUÉRPERA E AO RECÉM-NATO: REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA**

Raiane Gomes Sobrinho  
Fernanda Silvério da Rocha  
Mayara Nanny Bandeira de Sales  
Maria de Lourdes Silva de Carvalho  
Maria Leila Fabar dos Santos  
Rayana Gonçalves de Brito  
Silvana Nunes Figueiredo  
Francisca Natalia Alves Pinheiro  
Leslie Bezerra Monteiro  
Loren Rebeca Anselmo Nascimento  
Anderson Araújo Corrêa  
Otoniel Damasceno Souza

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.92721080716>

<b>CAPÍTULO 17.....</b>	<b>137</b>
<b>SÍNDROME DE WERNICKE-KORSAKOFF EM ALCOOLISTA CRÔNICO: RELATO DE CASO</b>	
Lara Busnardo Louzada Vittoria Calegari Thomazella Ana Lais Castrequini Debora de Cassia Tomaz	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.92721080717">https://doi.org/10.22533/at.ed.92721080717</a>	
<b>CAPÍTULO 18.....</b>	<b>145</b>
<b>TÓRAX INSTÁVEL SOB A PERSPECTIVA CLÍNICA: CONSIDERAÇÕES EM PACIENTES ADULTOS E PEDIÁTRICOS</b>	
Richard Ferreira do Nascimento Jorge Henrique Bittar de Moraes Alexandrino Nogueira Marcus Vinícius Gomes de Oliveira Thales Rodrigues Samantha Peixoto Pereira	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.92721080718">https://doi.org/10.22533/at.ed.92721080718</a>	
<b>CAPÍTULO 19.....</b>	<b>152</b>
<b>USO DE INIBIDORES DE BOMBA DE PROTÓNS E RISCO DE FRATURA: UMA REVISÃO</b>	
Rachel Melo Ribeiro Natália Silva de Carvalho Jhônata Costa Moura Natália Carvalho Fonsêca Karen Marayanne Torres Cavalcante Barros Vanessa Almeida Silva Moisés Lucas Braz Beatriz da Silva Ferreira de Lima Raphael Ferreira Faleiro Antonio Carlos Romao Borges Marilene Oliveira da Rocha Borges Marcos Roberto Dias Machado Júnior	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.92721080719">https://doi.org/10.22533/at.ed.92721080719</a>	
<b>CAPÍTULO 20.....</b>	<b>175</b>
<b>UTILIZAÇÃO DO EXTRATO DE <i>CANNABIS</i> NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA</b>	
Flávia de Souza Izabela Fernanda Miranda Brilhante Vanessa Peixoto Milani das Chagas Daniel Gustavo dos Reis Andrey Borges Teixeira	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.92721080720">https://doi.org/10.22533/at.ed.92721080720</a>	
<b>SOBRE O ORGANIZADOR.....</b>	<b>184</b>
<b>ÍNDICE REMISSIVO.....</b>	<b>185</b>

# CAPÍTULO 19

## USO DE INIBIDORES DE BOMBA DE PROTÓNS E RISCO DE FRATURA: UMA REVISÃO

Data de aceite: 01/07/2021

Data de submissão: 02/06/2021

### **Rachel Melo Ribeiro**

Universidade Federal do Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/4752952470368965>  
<https://orcid.org/0000-0003-3684-3061>

### **Natália Silva de Carvalho**

Universidade Federal do Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/1239746848546863>

### **Jhônata Costa Moura**

Universidade Federal do Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/4061020988365969>

### **Natália Carvalho Fonsêca**

Universidade Federal do Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/9226729933699318>

### **Karen Marayanne Torres Cavalcante Barros**

Universidade Federal do Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/5833690285309520>

### **Vanessa Almeida Silva**

Universidade Federal do Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/3818320270104966>

### **Moisés Lucas Braz**

Universidade Federal do Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/3169497856630117>

### **Beatriz da Silva Ferreira de Lima**

Universidade Federal do Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/4068708473179132>

### **Raphael Ferreira Faleiro**

Universidade Federal do Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/7416784698123109>

### **Antonio Carlos Romao Borges**

<http://lattes.cnpq.br/4315209704773266>

### **Marilene Oliveira da Rocha Borges**

<http://lattes.cnpq.br/3283574594616838>

### **Marcos Roberto Dias Machado Júnior**

Universidade Federal do Maranhão, Hospital  
Universitário Presidente Dutra  
<http://lattes.cnpq.br/6213199389274776>

**RESUMO:** O uso de Inibidores de bomba de prótons e desenvolvimento de fraturas ósseas não é uma nova observação, sendo relevante uma revisão sobre a ocorrência dessa desordem em pacientes sob uso desses fármacos. Assim, objetivou-se reunir dados recentes na literatura especializada que permitam conhecer as evidências científicas sobre a relação da fratura com uso de IBP's. Realizou-se uma revisão de literatura de artigos científicos publicados na plataforma *PubMed*, incluindo todos os artigos originais de 2016 a 2021 na língua inglesa, de acordo com os critérios de inclusão preestabelecidos. Além disso, excluiu-se todas as patentes, teses, livros, citações, resumos, revisões de literatura e artigos em outras línguas. Observou-se que, o risco de fratura óssea está associado ao tempo de uso de IBP's em pacientes com diferentes faixas etárias, com ou sem comorbidades, dentre as quais podemos citar a osteoporose e diabetes. Evidenciou-se também que os pacientes em hemodiálise, ou portadores de cirrose hepática ou transplantados renais têm risco aumentado. Pacientes após transplante renal, que receberam IBP de maneira

profilática ou não, apresentaram maior frequência de fratura de quadril, conforme os estudos. Por outro lado, foi possível verificar que o emprego desses fármacos na doença do refluxo gastroesofágico em gestantes não afeta os ossos fetais em uma extensão clinicamente significativa. De forma geral, os resultados dessa revisão nos permitem sugerir que precisa haver cautela na prescrição dessa classe de medicamento, além do monitoramento desse evento adverso quanto ao seu uso. Chama-se atenção, portanto, ao aparecimento de fraturas especialmente em vista de como isso prejudica a qualidade de vida dos pacientes que precisam fazer a terapia antiulcerosa por tempo prolongado.

**PALAVRAS-CHAVE:** Inibidor de Bomba de Próton, Fratura, Saúde.

## PROTON PUMP INHIBITOR USE AND THE RISK OF FRACTURES: A REVIEW

**ABSTRACT:** The use of proton pump inhibitors and the development of bone fractures is not a new observation, and a review of the occurrence of this disorder in patients using these drugs is relevant. Thus, the objective was to gather recent data in the specialized literature that allow to know the scientific evidence on the relationship of the fracture with the use of PPIs. A literature review of scientific articles published on the PubMed platform was carried out, including all original articles from 2016 to 2021 in English, according to the pre-established inclusion criteria. In addition, all patents, theses, books, citations, abstracts, literature reviews and articles in other languages were excluded. It was observed that the risk of bone fracture is associated with the time of use of PPIs in patients with different age groups, with or without comorbidities, among which we can mention osteoporosis and diabetes. It has also been shown that patients on hemodialysis, or who have liver cirrhosis or kidney transplant patients are at increased risk. Patients after renal transplantation, receiving IBP prophylactic way or not, had a higher frequency of hip fracture, according to the studies. On the other hand, it was possible to verify that the use of these drugs in gastroesophageal reflux disease in pregnant women does not affect the fetal bones to a clinically significant extent. Overall, the results of this review allow us to suggest that there must be caution in prescribing this drug class, in addition to monitoring such adverse events as to their use. Attention is drawn therefore to the appearance of fractures especially in view of how it affects the quality of life of patients who need to make the anti-ulcer therapy for a long time.

**KEYWORDS:** Proton pump inhibitor, Fractures, Health.

## 1 | INTRODUÇÃO

Os IBPs são fármacos, de caráter básico, considerados primeira linha e dessa forma os mais prescritos no tratamento de vários distúrbios relacionados à hiperacidez gástrica, como úlcera péptica e *infecção por Helicobacter pylori* (CHEY et al., 2017; YU et al., 2019), além de dispepsia e doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) (YANG et al., 2018).

Além disso, eles também são úteis como agentes profiláticos entre os usuários de antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) e corticosteróides para prevenir úlceras gástricas e sangramento (DURRANI, ROTHENBERG, 2017; VICENTINI et al., 2019). Existem vários subtipos de IBPs disponíveis no mercado, como esomeprazol, omeprazol,

pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol, dexlansoprazol e vanoprazana que diferem no perfil farmacocinético e farmacodinâmico (STRAND, KIM, PEURA, 2017; YANG et al., 2018).

A literatura relata que a terapia com IBP em longo prazo está associada à diminuição da densidade mineral óssea (DMO), uma das características da osteoporose, doença óssea metabólica que está associada à diminuição da resistência óssea e suscetibilidade à fratura (AMOAKO et al., 2016; FREEDBERG et al., 2017).

Em continuidade, estudos mostram que pacientes com fraturas de quadril têm um risco substancialmente aumentado de morte e morbidade importante, com perda da independência (HANNAN et al, 2001; BENTLER et al., 2009). Ainda, ressalva-se essa comorbidade iatrogênica está diretamente atribuível como causa de morte em menos de 50% dos casos, com outras comorbidades, incluindo broncopneumonia, insuficiência cardíaca, má nutrição, acidente vascular cerebral e infecção secundária. (BAUMGAERTNER; HIGGINS 2002; MELTON 2000).

Diante desse cenário, por se tratar de uma classe terapêutica de primeira escolha no tratamento e profilaxia de desordens pépticas, além do uso disseminado pela população por serem considerados fármacos seguros e de venda livre, faz-se necessário conhecer as evidências científicas sobre a relação do emprego dessas drogas e o aparecimento de fraturas nos pacientes. Dessa forma, esta revisão reuniu dados recentes na literatura especializada, dos últimos cinco anos, de forma a contribuir cientificamente numa melhor abordagem terapêutica e a melhor compreensão dos efeitos adversos dessa classe medicamentosa.

### **1.1 Uso de IBPs e mecanismos de ação associados ao desenvolvimento de fraturas ósseas**

Os inibidores da bomba de prótons ou IBPs são assim chamados porque eles previnem a secreção de íons de hidrogênio (prótons) para o lúmen gástrico, bloqueando irreversivelmente a atividade da bomba  $K^+/H^+$  ATPase, localizada principalmente nas células parietais gástricas. Essa classe constitui os mais potentes inibidores da secreção de ácido atualmente disponíveis, e a dosagem padrão de uma vez ao dia pode levar a uma redução significativa no valor basal e secreção de ácido gástrico estimulada ao máximo, além de manter o pH intragástrico acima de 4, por período de 24 horas (TARGOWNIK et al, 2011).

Embora outras classes de medicamentos, incluindo antiácidos e antagonistas do receptor de histamina-2 (ARH2) que também são úteis para o tratamento e prevenção de doenças associada à secreção de ácido gástrico, atualmente, os IBPs são os melhores agentes para o tratamento da úlcera péptica, bem como a prevenção de complicações da úlcera péptica em usuários crônicos de antiinflamatórios não-esteroidais (TARGOWNIK et al, 2011).

Além disso, os IBPs têm há muito tempo a reputação de ter um perfil de efeito adverso, tolerável onde há pela falta de evidências associando seu uso com complicações mais sérias. Devido a esta combinação de eficácia e segurança percebidas, os IBPs estão

entre os mais medicamentos amplamente prescritos em toda a medicina clínica, atrás apenas de anti-hipertensivos e antidepressivos (STRAND, KIM, PEURA, 2017).

Em contrapartida, o uso de PPIs tornou-se associada a um número crescente de complicações significativas, incluindo o desenvolvimento de diarreia associada a *Clostridium difficile* [29], hipomagnesemia [33], além de fratura por osteoporose em pacientes com doença arterial coronariana sob uso de clopidogrel (EUSEBI et al., 2017).

Interessantemente, o uso de IBP a longo prazo, está relacionado à vários efeitos adversos, dentre os quais destaca-se a fratura óssea. Esta pode estar relacionada às alterações diretas sobre a absorção de minerais e vitaminas, hiperplasia da paratireoide gastrina-induzida, hipersecreção de histamina decorrente do bloqueio direto da bomba de prótons das células parietais por esses fármacos e ação direta sobre as células ósseas (FEEDBERG et al., 2017).

O aumento do pH intragástrico está diretamente relacionado ao maior risco de fratura (Figura 1). A hipocalcemia e hipomagnesemia decorrente da hipocloridria e pH aumentado, reduzem a atividade dos osteoblastos, ao mesmo tempo que aumentam a atividade dos osteoclastos, podendo levar à redução da DMO. Esta, por sua vez, está relacionada também à hipergastrinemia e hiperparatireoidismo (THONG, IMA-NIRWANA, CHIN, 2019).

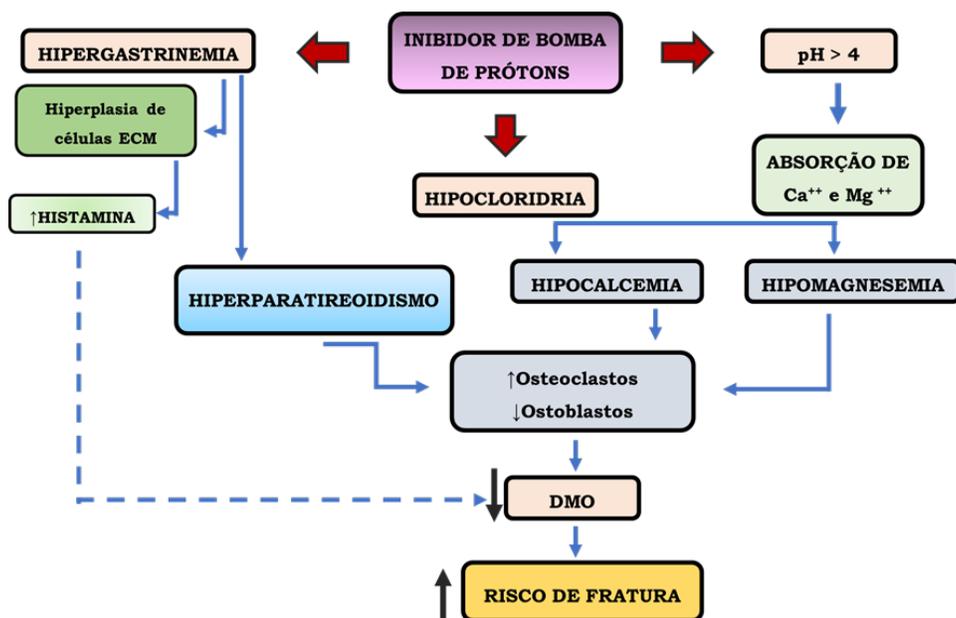


Figura 1. Mecanismos relacionados aos efeitos sistêmicos dos Inibidores da Bomba de Prótons (IBPs) na elevação do risco de fratura.

## 2 | METODOLOGIA

Para o desenvolvimento do trabalho, foi realizado uma busca criteriosa de artigos científicos originais publicados nas bases de dados do PubMed no período de 2016 a 2021. Nessa pesquisa, foram utilizados os descritores “proton pump inhibitor and fractures”, and “proton pump inhibitor and adverse effects”.

Como critérios de inclusão foram considerados os estudos originais, que apresentaram os descritores no título ou no resumo e escritos na língua inglesa. Foram excluídos os artigos escritos em outras línguas, que não inglês, além daqueles cujo título ou resumo/abstract não se adequou ao tema proposto. Excluíram-se também comentários, livros e revisões de literatura.

O levantamento de dados bibliográficos entre 2016 e 2021 resultou no total de 45 artigos científicos. Após extensivas análises, apenas 9 artigos preencheram todos os critérios de seleção e foram incluídos neste estudo, conforme mostrado na Figura 2.

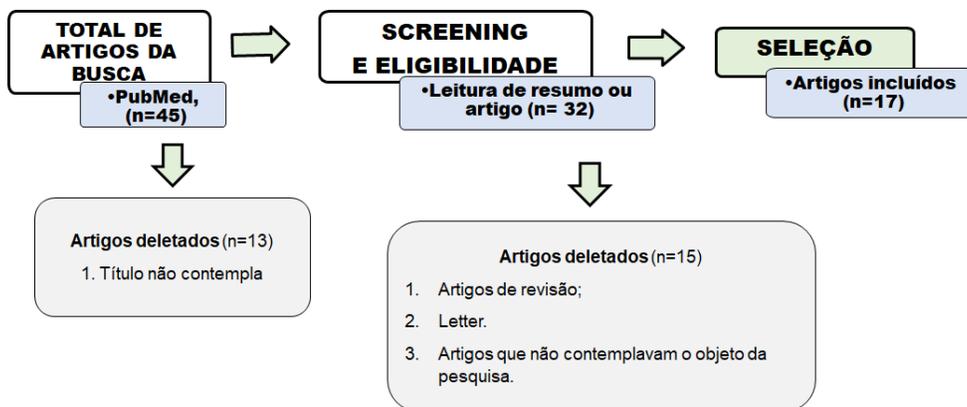


Figura 2. Resultados da busca realizada em diferentes bancos de dados bibliográficos.

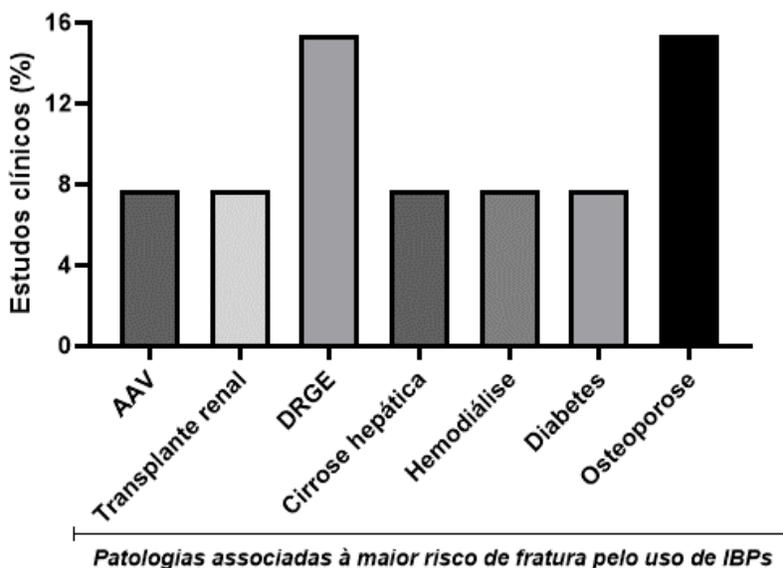
Os dados coletados foram organizados em tabela por título, ano de publicação, local, amostra, metodologia e principais achados.

## 3 | RESULTADOS

Os resultados apontam para um aumento da prevalência de fratura em pacientes sob uso de IBP's, conforme demonstrado em estudos epidemiológicos, dando suporte para sugerir que fratura óssea é um efeito iatrogênico, tempo-dependente, relevante dessa classe terapêutica. Após a utilização dos critérios de inclusão e exclusão verificou-se que o PubMed apresenta uma expressiva quantidade (n=17) de manuscritos que abordam a associação de fratura e uso de inibidores de bomba de prótons, para os últimos anos.

De modo geral, a literatura apresenta em sua maioria (76,4%; n=13), estudos clínicos

que mostram associação de risco de desenvolvimento de fraturas ósseas ao uso de IBP (Figura 3), que pode estar relacionada à comorbidades como doença renal pré-existente, diabetes, osteoporose ou doença hepática.



DRGE: doença do refluxo gastroesofágico; AAV: vasculite por ANCA.

Figura 3: Uso de IBPs e risco aumentado de fratura em populações alvo-específicas.

Ao mesmo tempo que outros trabalhos evidenciam nenhuma correlação quanto ao tempo de exposição, dose e tipo de IBP e comorbidade associada (23,5%; n=4).

### Estudos que correlacionam uso de IBP e risco de desenvolvimento de fratura

A tabela 1 mostra uma descrição resumida dos trabalhos incluídos nesta seção, destacando a metodologia, amostra e tipo do estudo e os achados principais.

É sabido que pacientes com doença renal em estágio terminal têm um risco consideravelmente elevado de fratura de quadril em comparação com a população em geral. Mesmo após o transplante renal bem-sucedido, a preexistência de doença renal crônica, exposição a corticosteroides e osteoporose, provavelmente contribuem para o risco de fratura de quadril nesses pacientes. Ainda, é comumente prescrito, nesses pacientes transplantados, IBP como profilaxia da úlcera péptica no início do pós-transplante. No entanto, uma proporção significativa de receptores de transplante renal permanece em terapia com IBP além do período pós-transplante imediato.

Nesse contexto Lenihan et al. (2016), realizaram um estudo usando um desenho de caso-controle pareado retrospectivo. A população de origem foi definida como todos

os receptores de transplante de rim pela primeira vez registrados e contribuindo tempo-pessoa para o Sistema de Dados Renais dos EUA (USRDS) durante um transplante de rim funcional de 1º de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2011. Foram identificados 231 casos de fratura de quadril que preencheram os critérios de inclusão e exclusão declarados que foram então combinados com 15.575 controles. Os eventos de fratura de quadril foram identificados usando um código de diagnóstico da Classificação Internacional de Doenças (CID-9), onde para cada caso, a data-índice foi definida como a data do diagnóstico da fratura de quadril. Os resultados mostraram que no ano anterior à data-índice, 65,4% dos casos de fratura e 57,4% dos controles obtiveram prescrição de IBP; 34,6% dos casos de fratura e 28,9% dos controles eram usuários de PPI mais elevados, tendo preenchido prescrições de PPI cobrindo pelo menos 292 dos 365 dias (> 80%) anteriores à data do índice (maior uso). De forma geral, os autores sugerem que o uso de IBP foi associado a maiores chances de fratura de quadril em receptores de transplante renal e defendem uma abordagem mais criteriosa para a prescrição de IBPs nesta população.

Em continuidade, Fatahhi et al. (2019) realizaram um estudo transversal utilizando pacientes de uma clínica de gastroenterologia associada à Shiraz University of Medical Science, no Irã, sob uso de IBP a longo prazo. Os autores buscaram identificar se os usuários de IBP a longo prazo são mais propensos a alterações na densidade mineral óssea. Foram selecionados 394 pacientes adultos, destes 133 pacientes foram incluídos no grupo sem comorbidades com tempo de uso  $\geq 2$  anos para tratamento de refluxo gastroesofágico (DRGE), sendo 261 pacientes no grupo de não usuários de IBP por no mínimo 2 anos anteriores. Para comparação dos diferentes grupos, utilizou-se o método de randomização em bloco, pareados por idade, sexo e atividade física. A densitometria óssea (DMO) e o conteúdo mineral ósseo foram medidos em todos os participantes nas seguintes regiões: colo do fêmur, quadril e coluna lombar. Para a definição de osteopenia e osteoporose, foram utilizados os critérios da OMS. Entre os grupos, não foram identificadas diferenças significativas entre as taxas basais, bem como entre a distribuição de idade. Já a análise da DMO apresentou níveis de conteúdo mineral ósseo (BMC) consideravelmente mais baixos nos usuários de IBP em todas as três regiões examinadas. Em relação à atividade física, os usuários de IBP foram divididos de acordo com a intensidade da atividade em alto, moderado e baixo grau. Contudo, não foram observadas diferenças importantes no BMC entre os grupos. Além disso, o BMC e o T-Score também foram avaliados de acordo com a duração do uso de IBP, por meio da correlação de Pearson. Nesse contexto, verificou-se uma relação positiva significativa entre a duração do uso da medicação e o BMC, apenas da região lombar. Houve a comparação, ainda, da frequência de osteopenia e osteoporose entre usuários e não usuários de IBP, que demonstrou diferença significativa na região do colo do fêmur. A osteopenia foi identificada em 47,3% do grupo de usuários (n=133), e em 38,2% dos não usuários (n=261). Quanto à osteoporose, 15,9% dos usuários de IBP e 7,1% dos não usuários apresentaram a condição. O estudo foi capaz de associar o uso a longo

prazo dos inibidores de bomba de próton a menor DMO e maiores taxas de osteopenia e osteoporose. Os autores sugerem que estudos longitudinais podem esclarecer essa relação causal, mas apontam que não é aconselhável o uso excessivo de IBPs devido ao risco de enfraquecimento ósseo e fraturas.

Ademais, outro estudo relevante foi realizado por Fusaro et al. (2019), que avaliou risco de fraturas em pacientes que fazem hemodiálise. Nesse estudo de coorte prospectivo, foram incluídos 27.097 pacientes em hemodiálise, em unidades de diálise de vários países que estavam incluídos no estudo, são estes: Estados Unidos, França, Alemanha, Itália, Espanha, Reino Unido, Japão, Austrália, Nova Zelândia, Canadá, Bélgica e Suécia. Além disso, o estudo focou principalmente nos indivíduos hospitalizados, uma vez que assim haveria uma maior facilidade para obtenção de dados dos medicamentos por eles utilizados. Os pacientes deveriam preencher os critérios de inclusão, como fornecer informações de características como idade, sexo, raça e tempo de início da diálise, além de possuir todas as informações acerca do tratamento com IBP. Dentre estes, 49% faziam uso de IBP e, assim como todos, foram observados durante o estudo em um período de 10 a 28 meses. Os resultados desse estudo demonstraram que 1592 pacientes tiveram alguma fratura óssea, o que representa 3,8 fraturas ósseas a cada 100 pessoas por ano, nesse espaço amostral. Pode-se perceber uma maior incidência de fraturas ósseas nos pacientes em hemodiálise hospitalizados que faziam uso dos inibidores de bomba de prótons. Diante do que foi exposto, os autores puderam concluir que o uso de IBP está relacionado ao risco de fraturas nos pacientes que fazem hemodiálise, no entanto não fizeram nenhuma vinculação entre o tempo de hemodiálise e do uso de IBP com o risco de fratura, e sugerem uma avaliação mais criteriosa da relação riscos / benefícios no momento da prescrição desses medicamentos.

Acrescenta-se que Kendler et al. (2019) desenvolveram um estudo retrospectivo pela análise da coorte do ensaio clínico multicêntrico “Efeitos da teriparatida e do risedronato em novas fraturas em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose severa (VERO)”, realizado em 123 centros especializados no manejo de pacientes com osteoporose em países da Europa, América do Sul e América do Norte. Os autores objetivaram estudar a associação entre a exposição a psicotrópicos e IBPs, risco de fratura e potencial impacto na terapia medicamentosa testada no ensaio (teriparatida e risedronato). Nessa população inicial randomizada, que recebeu tratamento por teriparatida ou risedronato por 24 meses, constituída de 1360 mulheres com mais de 45 anos de idade, pós-menopáusicas com pelos menos duas fraturas vertebrais moderada ou uma grave e densidade mineral óssea T-score  $\leq -1.50$ , foram identificadas 406 pacientes usuárias de IBPs (29,9%) e 954 que não utilizavam nenhum dos seguintes fármacos: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol e rabeprazol. Os resultados apontaram que apesar do uso de IBPs não impactar nas repercussões da terapia em estudo pelo ensaio, ou seja, o consumo concomitante desse fármaco não alterou o efeito do tratamento analisado, os pacientes

em uso de IBPs demonstraram aumento estatisticamente expressivo do risco de fraturas vertebrais novas e agravadas em conjunto se comparado aos não usuários, independente do tratamento por teriparatida ou risedronato. Nessa esteira, os autores ressaltaram que usuários de IBP possuem risco mais proeminente de novas e agravadas fraturas nessa coorte. Eles defendem uma prescrição cautelosa e de menor exposição de tempo a essa classe de fármaco, sobretudo em pacientes de alto risco para fraturas.

Estudos apontam também que a fragilidade óssea é um fator proeminente de morbimortalidade em decorrência das complicações após um quadro de cirrose hepática. Sabe-se que as fraturas ósseas apresentam fisiopatologia multifatorial nessa população, na qual o risco de lesões é maior se comparado a pacientes sem doenças hepáticas. Ressalta-se ainda que o uso excessivo e descontrolado de IBPs por pacientes cirróticos emerge como fator de risco modificável para essas fraturas. Nesse cenário, o estudo de Labenz et al. (2020) buscou investigar a associação do uso desses fármacos e a propensão a fraturas. Foi realizado um estudo do tipo caso-controle aninhado de base populacional que explorou dados do banco Disease Analyzer (IQVIA) da Alemanha. A população inicial de pacientes, considerando a Classificação Internacional de Doenças (CID-10), englobou todos os pacientes adultos com diagnóstico de cirrose hepática atendidos pelas 1178 clínicas gerais no país entre 1º de janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2019. A amostra foi definida em 1795 pacientes cirróticos afetados por fraturas e 10235 controles sem fraturas. Como data-índice foi considerada a data do primeiro diagnóstico de fratura óssea definida e identificada pelo código da CID-10. Os resultados evidenciaram que o uso de IBP, durante o ano anterior de inclusão no estudo, foi mais acentuado em pacientes com fraturas (67%) comparativamente aos controles (57,4%), na qual 90% das prescrições eram constituídas por pantoprazol ou omeprazol, sendo que a associação do medicamento e o risco de fraturas foi mais recorrente em pacientes masculinos. Durante os 5 anos anteriores à data-índice, tendo como referência nenhum uso de IBP, observou-se importante efeito dose-dependente dessa classe de medicamento, na medida em que doses cumulativas superiores a 50000 mg (OR - Odds ratio - 1,63, IC - Intervalo de confiança- de 95% 1,32-2,03) apresentaram risco mais acentuado de fratura óssea do que doses  $\leq$ 5000 mg. Sucintamente, os autores concluíram uma associação dose-dependente entre o uso de IBP e risco de fraturas em pacientes com cirrose hepática, além de ressaltarem a importância de avaliação cautelosa do risco-benefício para uso dessa classe farmacológica neste perfil de paciente.

Ainda sobre o contexto atual de aumento de pacientes tratados para distúrbios gastrointestinais, como úlceras pépticas e doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), o uso de inibidores da bomba de prótons torna-se crescente e prolongado. Nesse sentido, Kim et al. (2020) desenvolveram um estudo objetivando reafirmar a correlação entre uso de IBP, bifosfonato e risco de fratura em um possível grupo de alto risco. Foi realizado um estudo do tipo caso-controle aninhado, utilizando-se dados do banco de Serviço Nacional de Compartilhamento de Seguros de Saúde da Coreia (NIHSS). A população englobou

mulheres com pelos menos 65 anos de idade e relato de úlcera péptica ou DRGE no período de janeiro de 2010 a junho de 2017. Foram então identificados os pacientes que sofreram fratura osteoporótica com diagnóstico de osteoporose prévio, em até 3 meses do evento traumático ou com fratura atual. Dessa maneira, conforme identificação pelo código da CID-10 e os critérios de elegibilidade e exclusão definidos, 21754 casos de fratura foram descritos e alinhados com 43508 controles por idade na data-índice (data do primeiro diagnóstico de distúrbio gastrointestinal), índice de comorbidade de Charlson e presença de osteoporose. Os resultados, por regressão logística condicional, indicaram que o uso de IBP e fraturas teve um OR bruto de 1,39 e ajustado de 1,15 (IC 95%: 1,11 – 1,20); 57,7 % dos casos fizeram uso de IBP (foram considerados qualquer um dos seguintes medicamentos: omeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol, ilaprazol), enquanto 49,8% dos controles consumiram. Evidenciou-se ainda uma associação significativa entre IBP e uso de bifosfonato. O risco de fratura em usuários de ambas as classes foi superior a usuários isolados de IBP (OR 1,15 vs 1,11). O risco de fratura osteoporótica elevou-se com o aumento do tempo de exposição ao IBP. Essa correspondência obteve razão de probabilidade ajustada de 1,02 (IC 95%: 0,96 – 1,09) para duração de exposição < 30 dias, enquanto 365 dias de exposição representaram OR de 1,71 (IC 95%: 1,55 – 1,89). De modo geral, os autores concluíram que o uso de inibidores da bomba de prótons pode elevar o risco de fraturas osteoporóticas em mulheres idosas, principalmente se o uso for prolongado e/ou associado aos bifosfonatos, o que requer atenção especial na prescrição para esse grupo de alto risco.

Outro trabalho pertinente foi desenvolvido por Wei et al. (2020). Um estudo de coorte a partir de dados da Health Improvement Network (THIN), uma base eletrônica que agrupa registros médicos da população do Reino Unido (UK), com isso, o THIN contém dados de 17 milhões de pacientes, sendo capaz de representar a população total do Reino Unido. A população de origem foi composta por indivíduos com idade a partir de 50 anos que não fizeram uso de IBP ou de ARH2, pelo menos um ano antes do estudo, que se deu de janeiro de 2000 a dezembro de 2016. Foram excluídos indivíduos com antecedentes de fratura ou câncer. Os resultados apontaram que o risco de fratura de quadril foi mais significativo em pacientes com uso de IBP do que em pacientes com uso de ARH2, uma vez que, em um período de acompanhamento de cinco anos, houve 370 casos de fratura de quadril associadas ao uso de IBP ao passo que 294 casos de fratura de quadril foram associados ao uso de ARH2, ambos para um espaço amostral de 1000 pessoas/ano. A relação de significância condizente foi de 1,27 (IC de 95%, 1,09-1,48).

Wang YH et al. (2020) dirigiram um estudo de coorte, a partir do Registro Nacional de Pacientes da Suécia, no período compreendido entre 1º de julho de 2016 a 31 de dezembro de 2016. A população de origem escolhida foi composta por todas as crianças com idade inferior a 18 anos na Suécia. Posteriormente, foram identificadas as crianças que tiveram início do uso de IBP durante o estudo e que não haviam feito uso anteriormente. A

data-índice foi definida como a data de dispensação dos medicamentos. Foram excluídas aquelas com câncer, malformação esquelética congênita, transplante de órgãos, fratura associada ao nascimento em pelo menos 10 anos da data-índice, insuficiência hepática grave, fraturas e complicações dessas. Das 3.621.940 crianças incluídas no estudo, 117.234 haviam iniciado o uso de IBP, 2.373.292 não foram elegíveis para o pareamento, sendo, por fim, 115.933 pareamentos realizados entre crianças que tiveram início desse uso e crianças que não tiveram uso de IBP, para efeito de comparação. Após observações, notou-se a manifestação de maior risco de fraturas de qualquer natureza nas crianças que fizeram uso de IBP no início do estudo (HR, 1,11 [IC de 95%, 1,06-1,15]), sendo as mais importantes as de membros superiores (HR 1,08 [IC de 95%, 1,03-1,13]) e inferiores (HR 1,19 [IC de 95%, 1,10-1,29]) e em outros locais (HR 1,15 [IC de 95%, 1,16-1,97]). Percebeu-se que não houve relação considerável com maiores riscos de fraturas na cabeça (HR 0,93 [IC de 95%, 0,76-1,13]) ou na coluna (HR 1,31 [IC de 95%, 0,95-1,81]). A relação de significância para qualquer fratura foi de 1,14, para a faixa etária de até 6 anos, e 1,09 para 12 anos ou mais. Em segunda análise, avaliou-se a associação entre o tempo do tratamento com IBP e o risco de fratura, a relação de significância foi de 1,08 (IC de 95%, 1,03-1,13), para tratamentos de até 30 dias, de 1,14 (IC 95%, 1,09-1,20) para tratamentos de duração de 31 a 364 dias, e de 1,34 (IC 95%, 1,13-1,58) para tratamentos com duração de pelo menos 365 dias. Em observações de IBPs individuais foi relacionado omeprazol. Em síntese, os autores destacam que embora as fraturas sejam pequenas, os riscos de fraturas são significativamente relevantes na escolha de IBPs para o tratamento em crianças.

Para Park et al. (2020), em seu estudo caso-controle aninhado com mais de 350.000 pacientes coreanos com DRGE e úlcera péptica no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2015, cujo objetivo foi investigar o risco de fraturas osteoporóticas em usuários de IBP em comparação com usuários de ARH2 e a associação entre fraturas e a duração e uso regular de IBP. Após os critérios de exclusão, foram excluídos aqueles com <50 anos de idade, com uso de serviço médico devido a câncer, síndrome de imunodeficiência adquirida, ou osteoporose dentro de 1 ano antes de entrar na coorte; ou que tenham um diagnóstico de fratura osteoporótica (coluna: S220, 221, 320, 327, M484, 485; úmero proximal: S422, 423; fêmur: S72; rádio distal: S525, 526) dentro de 1 ano antes da entrada na coorte. Com isso, 2.388.137 pacientes permaneceram no estudo. Obteve-se 59.240 casos pareados e 296.200 controles. As fraturas osteoporóticas foram definidas como fraturas de 4 partes: coluna, úmero proximal, fêmur e rádio distal. A data-índice foi a hora da fratura osteoporótica. No desenho do estudo, os critérios para o uso de PPI foram “qualquer uso”, “duração de uso”, e “uso regular”. Definiu-se qualquer uso de PPI como sendo prescrito pelo menos uma vez durante o período do estudo. Duração de uso sendo definido como os dias cumulativos de uso calculados pela adição dos dias das prescrições, independentemente da continuidade. Os dias cumulativos de PPI foram categorizados como <30, 30 - 59, 60

- 89, 90 - 179, 180 - 364, e  $\geq 365$  dias. O último ano anterior à fratura osteoporótica foi dividido em quatro trimestres. Identificando assim o número de trimestres com uso de PPI de um a quatro. O uso de PPI ao longo de quatro trimestres foi definido como “uso regular”. A média de idade dos pacientes foi de  $64,8 \pm 8,0$  anos no grupo de fratura osteoporótica e  $64,6 \pm 8,1$  anos no grupo de fratura não osteoporótica. A duração mediana do uso de PPI foi de 30 (intervalo interquartil, 14 - 74) dias. O risco de fratura osteoporótica tendeu a aumentar com o uso cumulativo de PPI ( $P < 0,001$ ). O risco de fratura osteoporótica nos pacientes cujo uso cumulativo de IBP foi de mais de 1 ano foi maior do que os outros (OR: 1,42, IC 95%: 1,32 - 1,52). Analisou-se o risco de fratura osteoporótica de acordo com o uso regular recente de IBP. Os resultados mostraram que o risco de fratura osteoporótica aumentou conforme o número de quartos do uso de PPI durante o ano anterior à fratura osteoporótica ( $P$  para tendência  $< 0,001$ ). Pacientes que usaram PPI regularmente tiveram um risco maior de fratura osteoporótica do que usuários exclusivos de ARH2 (OR: 1,37, IC de 95%: 1,26 - 1,50).

Ainda sobre fratura osteoporótica, Park et al (2020) mostraram relações elucidativas de tal evento com mulheres coreanas acima de 66 anos de idade, por meio de dados do Serviço de Seguro de Saúde Nacional da Coreia, que possui uma abrangência de cerca de 97% da população do país. A comparação foi feita com o uso isolado de ARH2. O estudo caso-controle foi realizado em 8.903 casos diagnosticados e 44.515 controles sem fraturas; a amostra foi acompanhada entre os anos de 2009 e 2015. Como resultado da pesquisa, o uso de IBP foi associado diretamente ao maior risco de fraturas osteoporóticas, quando comparado unicamente com ARH2. Além disso, a utilização dos IBP's por um intervalo de tempo maior que um ano e de forma recorrente foi averiguado como um fator de associação ao risco das fraturas causadas por osteoporose.

Resultados semelhantes foram encontrados na pesquisa de Min et al. (2020), em que foi também comprovado uma relação de associação entre fraturas osteoporóticas e a utilização de inibidores de bomba de próton. O grupo estudado foi de homens e mulheres com mais de 40 anos de idade (média de 54,3 anos) de acordo com os dados do NHIS, Serviço Nacional de Seguro de Saúde da Coreia do Sul. Para chegar a tal conclusão, foi analisada uma amostra de 1.391 usuários de IBP sem fraturas de osteoporose e um controle de 370.415 pessoas que não utilizavam os medicamentos durante os anos de 2002 e 2004. Quando comparados, maior risco na população que fazia uso recorrente dos IBP foi maior do que o grupo controle mesmo quando os critérios que interferiam na saúde dos ossos eram inseridos: idade, sexo, presença de osteoporose e uso de bisfosfonato, cálcio, vitamina D, reposição hormonal tratamento, esteróide e tiazida. Quando comparados ambos os grupos, foi verificado um aumento de fraturas de quadril desenvolvidas em pessoas que utilizavam inibidores de bomba de próton (2.23%, 31/1391) do que em não-usuários (1.25%, 4619/370415), mostrando um RR bruto de 1.787 (intervalo de confiança de 95%). A proporção de risco para desenvolvimento de fraturas foi ainda proporcional à utilização

dos inibidores. Comparado com não usuários de IBP (0 dia), os RRs totalmente ajustados de desenvolvimento de fratura de quadril foram 1350 (95% IC, 1203 a 1515) para usuários de uso no intervalo de 1 a 90 dias de uso; 1487 (IC 95%, 0,957 a 2311) para usuários de 91 a 180 dias; e 1771 (IC de 95%, 0,931 a 3,368) para usuários acima de 80 dias.

Chou et al. (2020) conduziram um estudo coorte retrospectivo por meio de dados da Coorte Longitudinal de Pacientes com Diabetes (LHDB 2000), em Taiwan. A amostra contou com 120.000 pacientes, a cada ano do tempo de estudo, com diabetes mellitus recém-diagnosticado, totalizando 1,68 milhões de inscritos entre 2000 e 2013. Critérios de inclusão e exclusão elegeram 398.885 pacientes para a análise. Destes, 44.431 eram usuários de inibidores de bomba de próton e 177.364, não usuários. Dados a respeito de fratura de quadril foram coletados durante todo o período em ambos os grupos (usuários e não usuários) para avaliação de taxa cumulativa da lesão, que foi estimada usando o método Kaplan-Meier. O risco para fratura de quadril foi calculado de acordo com o uso ou não de IBP e houve análises de sensibilidade para avaliar os efeitos das doses utilizadas. Durante o acompanhamento, 1,54% (683) dos usuários de IBP sofreram fratura de quadril em comparação com 1,02% no grupo dos não usuários. O estudo revelou também o tempo de readmissão para incidência cumulativa da fratura entre os diferentes grupos, após um acompanhamento de 5 anos. Nesse contexto, o grupo de usuários de IBP mostrou uma incidência de fratura de quadril significativamente maior que a do grupo de não usuários (taxa de 3,27% vs. 2,16%, respectivamente). Não foram identificadas diferenças consideráveis nas relações dose-resposta ministradas em diferentes eventos no estudo entre o uso de de IBP e o risco de fratura de quadril. No entanto, os autores concluem que há risco aumento desse acometimento em pacientes com DM2 que utilizam IBP a longo prazo.

A pesquisa de Mylano et al (2020), um estudo caso-controle realizado no Japão, entre junho de 2010 e março de 2018, objetivou estabelecer relações entre o risco de fratura de pacientes que utilizavam inibidores de bomba de prótons e os que faziam tratamento com antagonistas do receptor de histamina-2 quando associados ao quadro de vasculite por ANCA (anticorpo anticitoplasmático de neutrófilo), AAV. O grupo estudado foi de paciente com diagnóstico recente de AAV (tratamento com média de 52 dias), contando com 149 pacientes com fraturas entre as 22.821 pessoas do controle e com idade avançada. A idade média encontrada foi de 77 anos e com maioria de mulheres (66%, 99 dos 149 incluídos no grupo de pessoas com fraturas). Os grupos foram divididos em duas partes: pacientes que utilizavam IBP (omeprazol, lansoprazol, rabeprazol e esomeprazol) e aqueles que usavam ARH2 (famotidina, ranitidina, cimetidina e nizatidina). Após a análise, foi constatado que usuários de IBP obtiveram um risco significativamente maior de fraturas do que os que estavam em tratamento com ARH2 (odds ratio, 3,76; 95% CI: 1,37, 10,3). A proporção de pacientes em uso de IBPs foi de 91,3% (136 de 149) e 80,2% (478 de 596) nos grupos de caso e controle, respectivamente. Além disso, o uso de IBP foi significativamente associado a fraturas após ajuste para idade, sexo, IMC, hábito de fumar, índice de licitude,

insuficiência renal e bifosfonato (probabilidades ajustadas Razão. 3,76: 95% CI: 1,37. 10.3). Dos pacientes controles, 22.821, 0,6% desenvolveram fraturas. A divisão contou com fraturas ósseas operadas no hospital (30%), fora do hospital (69%) e ambos os locais (1%). Os tipos de osso fraturas foram fraturas ósseas clássicas (60%) e osteofraturas poróticas e de compressão óssea (40%).

Título	Autores/ Ano de publicação/ Local	Amostra /Método do Estudo	Resultados
Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Hip Fracture in Kidney Transplant Recipients	Lenihan et al., 2016/EUA	Caso-controle. A população de origem foi definida como todos os receptores de transplante de rim registrados no Sistema de Dados Renais dos EUA (USRDS) de 1º de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2011. Foram identificados 231 casos de fratura de quadril então combinados com 15.575 controles. Os eventos de fratura de quadril foram identificados usando um código de diagnóstico da Classificação Internacional de Doenças (CID-9), onde para cada caso, a data-índice foi definida como a data do diagnóstico da fratura de quadril.	34,6% dos casos de fratura eram usuários de IBP cobrindo pelo menos 292 dos 365 dias. O uso de IBP foi associado a maiores chances de fratura de quadril em receptores de transplante renal.
Increased Risk of Bone Fractures in Hemodialysis Patients Treated with Proton Pump Inhibitors in Real World: Results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)	Fusaro et al., 2019/EUA	Coorte prospectivo. Foram incluídos 27.097 pacientes em hemodiálise, hospitalizados que fazem uso de IBP. Os pacientes deveriam preencher os critérios de inclusão, como fornecer informações de características como idade, sexo, raça e tempo de início da diálise, além de possuir todas as informações acerca do tratamento com IBP, sendo observados durante o estudo em um período de 10 a 28 meses.	Os resultados desse estudo demonstraram que 1592 pacientes tiveram alguma fratura óssea, o que representa 3,8 fraturas ósseas a cada 100 pessoas por ano, nesse espaço amostral. Pode-se perceber uma maior incidência de fraturas ósseas nos pacientes em hemodiálise hospitalizados que faziam uso dos inibidores de bomba de prótons.
The Association Between Prolonged Proton Pump Inhibitors Use and Bone Mineral Density	Fattahi et al., 2019/Irã	Estudo transversal analítico com amostra constituída por pacientes adultos sem comorbidades com uso de IBP a longo prazo (tempo de uso $\geq$ 2 anos) devido ao refluxo gastroesofágico (DRGE) e adultos saudáveis sem uso da medicação por no mínimo 2 anos anteriores. Para comparação dos diferentes grupos, utilizou-se o método de randomização em bloco, pareados por idade, sexo e atividade física. A densitometria óssea (DMO) e o conteúdo mineral ósseo foram medidos em todos os participantes nas seguintes regiões: colo do fêmur, quadril e coluna lombar. Para a definição de osteopenia e osteoporose, foram utilizados os critérios da OMS. Foram selecionados 394 pacientes, dos quais 133 utilizavam IBP a longo prazo e 261 não haviam usado a medicação nos últimos dois anos.	A análise da DMO apresentou níveis de conteúdo mineral ósseo (BMC) consideravelmente mais baixos nos usuários de IBP. A osteopenia foi identificada em 47,3% do grupo de usuários (n=133), e em 38,2% dos não usuários (n=261). Quanto à osteoporose, 15,9% dos usuários de IBP e 7,1% dos não usuários apresentaram a condição.

Psychotropic medications and proton pump inhibitors and the risk of fractures in the teriparatide versus risedronate VERO clinical trial	Kendler et al., 2019/Países Baixos	Estudo retrospectivo pela análise da coorte do ensaio clínico multicêntrico "Efeitos da teriparatida e do risedronato em novas fraturas em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose severa (VERO)", realizado em 123 centros especializados no manejo de pacientes com osteoporose em países da Europa, América do Sul e América do Norte. Da população inicial randomizada, que recebeu tratamento por teriparatida ou risedronato por 24 meses, constituída de 1360 mulheres com mais de 45 anos de idade, pós-menopáusicas com pelos menos duas fraturas vertebrais moderada ou uma grave e densidade mineral óssea T-score $\leq -1.50$ , foram incluídas 406 pacientes usuárias de IBPs (29,9%) e 954 que não utilizavam essa classe de fármacos.	Pacientes em uso de IBPs demonstraram aumento estatisticamente expressivo do risco de fraturas vertebrais novas e agravadas em conjunto se comparado aos não usuários (RR 1,57; IC de 95%: 1,04 - 2,317; p = 0,032).
Association between proton pump inhibitors use and risk of hip fracture: A general population-based cohort study	Wei et al. 2020 / Reino Unido	Estudo de coorte realizado a partir de dados da Health Improvement Network (THIN), uma base eletrônica que agrupa registros médicos da população do Reino Unido, que contém dados de 17 milhões de pacientes, sendo capaz de representar a população total do Reino Unido. A população de origem foi composta por indivíduos com idade a partir de 50 anos que não fizeram uso de IBP ou de ARH2, pelo menos um ano antes do estudo, que se deu de janeiro de 2000 a dezembro de 2016. O estudo contou com a participação de 50.265 indivíduos. Foram excluídos indivíduos com antecedentes de fratura ou câncer.	Os resultados apontaram que o risco de fratura de quadril foi mais significativo em pacientes com uso de IBP do que em pacientes com uso de ARH2, uma vez que, em um período de acompanhamento de cinco anos, houve 370 casos de fratura de quadril associadas ao uso de IBP ao passo que 294 casos de fratura de quadril foram associados ao uso de ARH2, ambos para um espaço amostral de 1000 pessoas/ano. A relação de significância condizente foi de 1,27 (IC de 95%, 1,09-1,48).
Proton pump inhibitor use and risk of hip fracture in patients with type 2 diabetes.	Chou et al., 2020/Taiwan	Estudo de coorte retrospectivo cuja amostra elegeu 398.885 pacientes com diabetes mellitus recém-diagnosticado. Destes, 44.431 eram usuários de inibidores de bomba de próton e 177.364, não usuários. Dados a respeito de fratura de quadril foram coletados durante todo o período em ambos os grupos (usuários e não usuários) para avaliação de taxa cumulativa da lesão, que foi estimada usando o método Kaplan-Meier. O risco para fratura de quadril foi calculado de acordo com o uso ou não de IBP e houve análises de sensibilidade para avaliar os efeitos das doses utilizadas.	Durante o acompanhamento, 1,54% (683) dos usuários de IBP sofreram fratura de quadril em comparação com 1,02% no grupo dos não usuários. O estudo revelou também o tempo de readmissão para incidência cumulativa da fratura entre os diferentes grupos, após um acompanhamento de 5 anos. Nesse contexto, o grupo de usuários de IBP mostrou uma incidência de fratura de quadril significativamente maior que a do grupo de não usuários (taxa de 3,27% vs. 2,16%, respectivamente).

<p>Proton pump inhibitor use is associated with hip fracture development: a nationwide population-based cohort study.</p>	<p>Min et al, 2020/Coreia do Sul</p>	<p>Trata-se de um estudo caso-controle de coorte retrospectiva. A população estudada foi a sul-coreana e os dados foram retirados do NHIS, Serviço Nacional de Seguro de Saúde entre os anos de 2002 e 2004. A amostra contou com 1391 usuários de IBP com mais de 40 anos sem fraturas de osteoporose e 370415 controles que não utilizavam tais medicamentos e que não possuíam fraturas osteoporóticas.</p>	<p>As fraturas associadas à osteoporose foram mais frequentes em pessoas que fizeram uso de IBP quando comparado ao controle. Os resultados persistiram após ajuste de variáveis como idade, sexo e uso de outras drogas que influenciavam na saúde dos ossos.</p>
<p>Comparing proton pump inhibitors with histamin-2 receptor blockers regarding the risk of osteoporotic fractures: a nested case-control study of more than 350,000 Korean patients with GERD and peptic ulcer disease</p>	<p>Park et al., 2020/EUA</p>	<p>Estudo de caso-controle aninhado com mais de 350.000 pacientes coreanos com DRGE e úlcera péptica. A população de origem foi definida como pacientes ≥ 50 anos de idade, sem fraturas anteriores, prescritos recentemente com IBP ou ARH2, de 2006 a 2015. Obteve-se 59.240 casos pareados e 296.200 controles. As fraturas osteoporóticas foram definidas como fraturas de 4 partes: coluna, úmero proximal, fêmur e rádio distal, sendo a data-índice a hora da fratura osteoporótica.</p>	<p>O risco de fratura osteoporótica tendeu a aumentar com o uso cumulativo de IBP. O risco de fratura nos pacientes cujo uso cumulativo de IBP foi de mais de 1 ano foi maior do que os outros. Pacientes que usaram PPI regularmente nos últimos anos tiveram um risco maior de fratura osteoporótica do que usuários exclusivos de ARH2.</p>
<p>Comparison of fracture risk between proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists in ANCA-associated vasculitis patients: a nested case-control study.</p>	<p>Mylano et al, 2020/Inglaterra</p>	<p>Trata-se de um estudo caso-controle pareado retrospectivo. A população analisada corresponde a pacientes do Japão internados em 1730 hospitais de todo o país entre junho de 2010 e março de 2018. A relação foi feita entre 149 pacientes diagnosticados com fraturas entre 22.821 pessoas diagnosticadas com AAV. Foi realizada uma verificação entre pacientes desses grupos que utilizavam IPB e ARH2. Uma análise de regressão logística condicional foi utilizada para estabelecer relações entre ácidos supressores e fraturas.</p>	<p>Houve um maior risco de desenvolver fraturas por parte dos usuários de IBP em comparação com pacientes que utilizaram ARH2 quando colocados no contexto de diagnóstico recente de AAV. A duração média do tratamento até a fratura foi de 52 dias. A proporção de pacientes em uso de PPIs foi de 91,3% e (136 de 149) e 80,2% (478 de 596) nos grupos de caso e controle, respectivamente.</p>

<p>Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Fracture in Children</p>	<p>Wang et al. 2020 / Suécia</p>	<p>Estudo de coorte compreendido entre 1º de julho de 2016 a 31 de dezembro de 2016. A população de origem foi delimitada por faixa etária abaixo de 18 anos. Posteriormente, foram identificadas as crianças que tiveram início do uso de IBP durante o estudo e que não haviam feito uso anteriormente. Foram excluídas aquelas com câncer, malformação esquelética congênita, transplante de órgãos, fratura associada ao nascimento em pelo menos 10 anos da data-índice, insuficiência hepática grave, fraturas e complicações dessas. Das 3.621.940 crianças incluídas no estudo, 117.234 haviam iniciado o uso de IBP, 2.373.292 não foram elegíveis para o pareamento, sendo, por fim, 115.933 pareamentos realizados entre crianças que tiveram início desse uso e crianças que não tiveram uso de IBP, para efeito de comparação.</p>	<p>Notou-se a manifestação de maior risco de fraturas de qualquer natureza nas crianças que fizeram uso de IBP no início do estudo, sendo em membros superiores e inferiores e em outros locais; percebeu-se, ainda, que não houve relação considerável com maiores riscos de fraturas na cabeça ou na coluna. A relação de significância para qualquer fratura foi de 1,14, para a faixa etária de até 6 anos, e 1,09 para 12 anos ou mais. Em segunda análise, avaliou-se a associação entre o tempo do tratamento com IBP e o risco de fratura, a relação de significância foi de 1,08, para tratamentos de até 30 dias, de 1,14 para tratamentos de duração de 31 a 364 dias, e de 1,34 para tratamentos com duração de pelo menos 365 dias. Em observações de IBPs individuais foi relacionado ao omeprazol.</p>
<p>Proton pump inhibitors increase risk of bone fractures in men with cirrhosis: a population-based study</p>	<p>Labenz et al., 2020/ EUA</p>	<p>Estudo de caso-controle. Incluiu pacientes adultos com diagnóstico de cirrose hepática atendidos pelas 1178 clínicas gerais na Alemanha entre 1º de janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2019. A amostra foi definida em 1795 pacientes cirróticos afetados por fraturas e 10235 controles sem fraturas. Como data índice foi considerada a data do primeiro diagnóstico de fratura óssea definida e identificada pelo código da CID-10.</p>	<p>67% dos casos de fratura fizeram uso de IBP. Observou-se importante efeito dose-dependente positivo: doses cumulativas superiores a 50000 mg durante 5 anos apresentaram risco mais acentuado de fratura óssea do que doses ≤5000 mg.</p>
<p>Association between proton pump inhibitor use and risk of fracture: A population-based case-control study</p>	<p>Kim et al., 2020/EUA</p>	<p>Estudo de caso-controle aninhado, utilizando-se dados do banco de Serviço Nacional de Compartilhamento de Seguros de Saúde da Coreia (NIHSS). A população englobou mulheres com pelos menos 65 anos de idade e relato de úlcera péptica ou DRGE no período de janeiro de 2010 a junho de 2017 sob uso de bifosfonato. Conforme identificação pelo código da CID-10 e os critérios de elegibilidade e exclusão definidos, 21754 casos de fratura osteoporótica foram descritos e alinhados com 43508 controles por idade na data-índice (data do primeiro diagnóstico de distúrbio gastrointestinal), índice de comorbidade de Charlson e presença de osteoporose.</p>	<p>57,7 % dos casos de fratura fizeram uso de IBP. 365 dias de exposição ao IBP representaram OR de 1,71 (IC 95%: 1,55 – 1,89) de risco do evento. O risco de fratura osteoporótica elevou-se com o aumento do tempo de exposição ao IBP e uso concomitante de bifosfonato.</p>

<p>Comparative analysis of the risk of osteoporotic fractures with proton pump inhibitor use and histamine-2 receptor antagonist therapy in elderly women: A nationwide population-based nested case-control study.</p>	<p>Park et al, 2020/Holanda.</p>	<p>Estudo de caso-controle. A origem da população foi de mulheres da Coreia do Sul com idade igual ou acima de 66 anos de idade que passaram por exames médicos entre 2009 e 2014. A amostra foi retirada do banco de dados do NHIS, Serviço de Seguro de Saúde Nacional da Coreia. Foram identificados 8.903 casos de fraturas por osteoporose e 44.515 controles após a seleção de critérios de exclusão e de inclusão. A comparação foi feita com o uso isolado de ARH2.</p>	<p>O uso de IBP foi associado ao maior risco de osteoporose em comparação com o ARH2 isolado. Em particular, o aumento foi maior em mulheres que utilizavam os inibidores de bomba de próton há mais de um ano.</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabela 1 - Publicações científicas que correlacionam o uso de IBP's e risco de desenvolvimento fratura.

## Estudos que não correlacionam uso de IBP e fratura

Nossa pesquisa também encontrou estudos que mostram que o uso de IBP em diferentes populações avaliadas não se relaciona ao risco de desenvolvimento de fratura.

Harding et al. (2018), executaram um estudo de coorte retrospectivo, no período de 1994 a 2014. A população de origem compreendeu idosos inscritos há pelo menos 25 anos em um sistema de oferta de serviços de saúde integrado, em Seattle, Estados Unidos, sem fratura há pelo menos um ano antes do início do estudo, onde foram classificados em grupos: sem uso, uso leve, moderado ou intenso. Quanto aos resultados, o estudo não encontrou nenhuma evidência de relação entre risco de fratura e uso de IBP nos grupos analisados. Dessa forma, os autores sugeriram que IBP não representa um perigo relacionado ao risco de fraturas, independente da categoria, definida pela exposição ao medicamento, do usuário.

Em continuidade, Wolfe et al. (2019) em um estudo de coorte retrospectivo, avaliaram indivíduos do sexo feminino em idade reprodutiva, com pelo menos 5 anos de continuidade de cobertura em saúde, entre 2006 a 2008, realizando um rastreamento de prescrição de IBP e ARH2 durante a gestação, por meio de dados farmacêuticos, buscando possível associação entre o uso, por parte das mães, de medicamentos pertencentes a essas classes e fraturas em crianças, de até 5 anos de vida. Um grupo de 12.479 mulheres (3,3% da população de estudo) recebeu prescrição de IBP (84,5%) e de ARH2 (15,5%). Os medicamentos incluídos no rastreamento foram cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina, dexlansoprazol, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol e pantoprazol. Foi notada prevalência de fratura de 1,2% em filhos de mães que não tiveram prescrição de IBP ou ARH2 durante a gestação, enquanto para mães que tiveram prescrição, a prevalência de fraturas em seus filhos foi de 0,8%. Não houve diferença estatisticamente notável no risco de fratura em filhos de mulheres que fizeram uso de IBP em comparação às que fizeram uso de ARH2. Não foi registrado relação entre ocorrência de fratura e prematuridade, diabetes gestacional, pré-eclâmpsia ou outras variáveis, exceto gestação múltipla, que apresentou risco considerável.

Outro estudo, realizado com homens e mulheres, avaliou desenvolvimento de fratura óssea quanto ao uso de IBP, entre 2006 e 2008. Foram 13.241 homens e 15.017 mulheres na faixa etária de 50 a 85 anos, que foram expostos aos fármacos Omeprazol 20mg, Lansoprazol 30mg, esomeprazol 30 mg e pantoprazol 40 mg; além disso, o indivíduo só poderia ser considerado exposto à medicação após o preenchimento das primeiras prescrições de IBP e uma dose de manutenção média para o dia de 90 DDD (doses diárias definidas). Também foram incluídos no estudo indivíduos que já haviam interrompido o uso de IBP por um período de no máximo 6 meses antes do início da pesquisa, uma vez que estes ainda poderiam sofrer efeitos do fármaco. Os pacientes foram observados durante um período mediano de 5,2 anos. Os resultados da pesquisa revelaram que dos 28258 participantes, 266 mulheres e 134 homens tiveram fratura de quadril e 622 mulheres e 127 homens tiveram fratura de antebraço. A incidência para cada mil pessoas por ano foi de 49,2 para mulheres usuárias de IBP, enquanto para as não usuárias essa taxa foi de 61,1. Já para homens usuários esse valor caiu para 18,6, e para não usuários foi de 19,8. Ademais, não foi observada diferença significativa para o uso de alta ou baixa dose, bem como também não foi observada diferença para idade de mulheres ou homens. No entanto, é importante ressaltar que o presente estudo apresentou algumas limitações, dentre elas, a classificação do tempo de exposição ao fármaco, pois não se sabe ao certo quanto tempo o efeito permanece no osso, além disso, suplementos de cálcio não puderam ser incluídos no estudo, pois não haveria informações no banco de dados sobre esse suplemento, uma vez que estão disponíveis sem receita na Noruega. Ademais, havia poucas informações sobre o número e os tipos de fraturas, possibilitando estudo apenas das fraturas de quadril e antebraço. Por fim, o tempo de observação da exposição dos pacientes, pode não ter sido o suficiente para que o fármaco expressasse algum efeito negativo sobre a densidade óssea. Apesar disso, diante de tudo que foi exposto, os autores sugerem que o uso de inibidores de bomba de prótons não aumenta os riscos de fraturas de quadril e antebraço nos indivíduos usuários em comparação com não usuários (HOFF et al., 2020).

Lyu B et al. (2020), objetivaram determinar se o uso de IBP estaria associado à diminuição acelerada da densidade óssea em pacientes receptores de transplantes renais. Buscou-se informações a partir de 1984 sobre todos os transplantes de órgão realizados na Universidade de Winconsin, Madison, onde encontrou-se um número de 4.014 pacientes adultos transplantados. Todos os pacientes adultos que receberam um transplante renal primário entre 1º de janeiro de 2000 e dezembro de 2015 foram elegíveis para inclusão nesta análise. Assim, 1.774 pacientes adultos que tiveram pelo menos uma medida de Densitometria Óssea (DMO) elegível com no mínimo 3 meses após o transplante e só usaram IBP ou ARH2 3 meses após o tratamento. Dentre os pacientes selecionados 50,6% tiveram uma medição de DMO; 25,8% tiveram duas medições; 10,8% três medições e 2,8% tiveram mais de cinco medições. Três meses após o transplante, 1.478 (83,3%) dos pacientes foram definidos como usuários de IBP. De acordo com os resultados, os

autores relatam que o uso de IBP não tem um efeito significativo na perda mineral óssea e a associação entre o uso de IBP e a perda acelerada de DMO em outros estudos pode ser devido a confusão residual como fatores importantes associados a distúrbios minerais ósseos, vitamina D, uso de corticosteroides, cálcio ou suplemento de vitamina D. Diante disso, os autores afirmam que a DMO explica apenas parcialmente a resistência óssea; outras medições, incluindo avaliações tridimensionais de densidade óssea, geometria e microarquitetura, podem fornecer informações sobre a resistência óssea que não podem ser fornecidas pela DMO. Desse modo, os resultados encontrados sugerem que o uso de IBP não tem um efeito significativo na perda mineral óssea.

## 4 | CONCLUSÃO

O presente estudo contemplou os dados mais atualizados acerca da fratura como um efeito iatrogênico decorrente do uso de IBP's dependente de tempo de tratamento, em diferentes populações-alvo, para várias faixas etárias e comorbidades associadas.

Evidenciou-se que o emprego desses fármacos em pacientes em hemodiálise, ou portadores de cirrose hepática ou transplantados renais aumenta o risco de desenvolvimento de fraturas.

Há estudos que não encontraram correlação de fratura e uso de IBP. Daí a necessidade de uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos associados a esse efeito iatrogênico. Porém, nesses trabalhos, a suplementação de cálcio ou vitamina D, ou o emprego de suplemento de proteína isolada, não entraram como critérios para o estudo e delineamento da amostra.

Os possíveis mecanismos descritos na literatura especializada que explicam fratura induzida por IBP incluem a hipersecreção de histamina, hiperplasia da paratireoide e hiperparatireoidismo devido à hipergastrinemia, além da má absorção de cálcio e vitaminas B 12 devido à hipocloridria. Os IBPs também podem ter ações diretas sobre as células ósseas, mas os estudos são limitados. De forma geral, os resultados dessa revisão nos permitem sugerir que precisa haver cautela na prescrição dessa classe de medicamento, além do monitoramento desse evento adverso quanto ao seu uso. Chama-se atenção, portanto, ao aparecimento de fraturas especialmente em vista de como isso prejudica a qualidade de vida dos pacientes que precisam fazer a terapia antiulcerosa por tempo prolongado.

Mais estudos clínicos com amostragens abrangentes, detalhados e bem conduzidos são indicados para melhor estabelecer a relação fisiopatológica do uso prolongado de IBP e desenvolvimento de fratura óssea.

## REFERÊNCIAS

BAUMGAERTNER, M. R.; HIGGINS, T. F. **Femoral neck fractures** In: Bucholz RW, Heckman JD, Rockwood CA, Green DP, editors. Rockwood and Green's Fractures in Adults. 2002.

BENTLER, Suzanne E. et al. **The aftermath of hip fracture**: discharge placement, functional status change, and mortality. American journal of epidemiology, v. 170, n. 10, p. 1290-1299, 2009.

CHEY, William D. et al. **ACG clinical guideline**: treatment of Helicobacter pylori infection. Official journal of the American College of Gastroenterology ACG, v. 112, n. 2, p. 212-239, 2017.

CHOU, Ya-Shuan et al. **Proton pump inhibitor use and risk of hip fracture in patients with type 2 diabetes**. Scientific reports, v. 10, n. 1, p. 1-8, 2020.

DURRANI, Sandy; ROTHENBERG, Marc. **Recent advances in eosinophilic esophagitis**. F1000Research, v. 6, 2017.

EUSEBI LH, RABITTI S, ARTESIANI ML, GELLI D, MONTAGNANI M, ZAGARI RM, BAZZOLI F. **Proton pump inhibitors: Risks of long-term use**. J Gastroenterol Hepatol. 32(7):1295-1302, 2017. doi: 10.1111/jgh.13737. PMID: 28092694.

FATTAHI, Mohammad Reza et al. **The association between prolonged proton pump inhibitors use and bone mineral density**. Risk management and healthcare policy, v. 12, p. 349, 2019.

FUSARO, Maria et al. **Increased risk of bone fractures in hemodialysis patients treated with proton pump inhibitors in real world: results from the Dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS)**. Journal of Bone and Mineral Research, v. 34, n. 12, p. 2238-2245, 2019.

HANNAN, Edward L. et al. **Mortality and locomotion 6 months after hospitalization for hip fracture: risk factors and risk-adjusted hospital outcomes**. Jama, v. 285, n. 21, p. 2736-2742, 2001.

HARDING, Barbara N. et al. **Proton pump inhibitor use and the risk of fractures among an older adult cohort**. Pharmacoepidemiology and drug safety, v. 27, n. 6, p. 596-603, 2018.

HOFF, Mari et al. **Proton pump inhibitors and fracture risk**. The HUNT study, Norway. Osteoporosis International, v. 31, n. 1, p. 109-118, 2020.

KENDLER, David L. et al. **Psychotropic medications and proton pump inhibitors and the risk of fractures in the teriparatide versus risedronate VERO clinical trial**. Bone, v. 130, p. 115113, 2020.

KIM, Jong Joo et al. **Association between proton pump inhibitor use and risk of fracture: a population-based case-control study**. Plos um, v. 15, n. 7, p. e0235163, 2020.

LABENZ, Christian et al. **Proton pump inhibitors increase risk of bone fractures in men with cirrhosis: a population-based study**. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, v. 52, n. 6, p. 1042-1050, 2020.

LENIHAN, Colin R. et al. **Proton pump inhibitor use and risk of hip fracture in kidney transplant recipients**. American Journal of Kidney Diseases, v. 69, n. 5, p. 595-601, 2017.

LYU, Beini et al. **Associations between Proton Pump Inhibitor and Histamine-2 Receptor Antagonist and Bone Mineral Density among Kidney Transplant Recipients.** American Journal of Nephrology, v. 51, n. 6, p. 433-441, 2020.

MELTON III, L. Joseph. **Who has osteoporosis? A conflict between clinical and public health perspectives.** Journal of Bone and Mineral research, v. 15, n. 12, p. 2309-2314, 2000.

MIN, Yang Won et al. **Proton pump inhibitor use is associated with hip fracture development: a nationwide population-based cohort study.** The Korean journal of internal medicine, v. 35, n. 5, p. 1084, 2020.

MIYANO, Shinako et al. **Comparison of fracture risk between proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists in ANCA-associated vasculitis patients: a nested case-control study.** Rheumatology, v. 60, n. 4, p. 1717-1723, 2021.

AMOAKO, Adae et al. **Correlation of bone mineral density scores and proton pump inhibitors use in the elderly.** Current rheumatology reviews, v. 12, n. 2, p. 162-166, 2016.

PARK, Joo-Hyun et al. **Comparative analysis of the risk of osteoporotic fractures with proton pump inhibitor use and histamine-2 receptor antagonist therapy in elderly women: A nationwide population-based nested case-control study.** Bone, v. 135, p. 115306, 2020.

PARK, Joo-Hyun et al. **Comparing proton pump inhibitors with histamin-2 receptor blockers regarding the risk of osteoporotic fractures: a nested case-control study of more than 350,000 Korean patients with GERD and peptic ulcer disease.** BMC geriatrics, v. 20, n. 1, p. 1-11, 2020.

SINGH, R. et al. **Prophylactic proton pump inhibitors in femoral neck fracture patients—A life-and cost-saving intervention.** The Annals of The Royal College of Surgeons of England, v. 98, n. 6, p. 371-375, 2016.

STRAND, Daniel S.; KIM, Daejin; PEURA, David A. **25 years of proton pump inhibitors: a comprehensive review.** Gut Liver, v. 11, n. 1, p. 27, 2017.

THONG, Benjamin Ka Seng; IMA-NIRWANA, Soelaiman; CHIN, Kok-Yong. **Proton pump inhibitors and fracture risk: a review of current evidence and mechanisms involved.** International Journal of Environmental Research and Public Health, v. 16, n. 9, p. 1571, 2019.

TARGOWNIK, L.E.; LESLIE, W. D. **The relationship among proton pump inhibitors, bone disease and fracture.** Expert Opinion on Drug Safety, 10(6), 901–912, 2011. doi:10.1517/14740338.2011.586628

VICENTINI, Massimo et al. **A cluster randomized trial to measure the impact on nonsteroidal anti-inflammatory drug and proton pump inhibitor prescribing in Italy of distributing cost-free paracetamol to osteoarthritic patients.** BMC family practice, v. 20, n. 1, p. 1-9, 2019.

WANG, Yun-Han et al. **Association between proton pump inhibitor use and risk of fracture in children.** JAMA pediatrics, v. 174, n. 6, p. 543-551, 2020.

WEI, Jie et al. **Association between proton pump inhibitors use and risk of hip fracture: a general population-based cohort study.** Bone, v. 139, p. 115502, 2020.

WOLFE, Heather L. et al. **Prenatal use of medications for gastroesophageal reflux disease and early childhood fracture risk.** Birth, v. 46, n. 4, p. 656-662, 2019.

YANG, Xiaoxiao et al. **Vonoprazan:** a novel and potent alternative in the treatment of acid-related diseases. Digestive diseases and sciences, v. 63, n. 2, p. 302-311, 2018.

YU, Lou et al. **High-dose PPI-amoxicillin dual therapy with or without bismuth for first-line Helicobacter pylori therapy:** A randomized trial. Helicobacter, v. 24, n. 4, p. e12596, 2019.

## ÍNDICE REMISSIVO

### A

Abuso sexual infantil 89, 90, 91, 92, 93, 97  
Acidente vascular cerebral 60, 106, 154, 180  
Adulto 39, 145, 148  
Anodização 20, 21, 22, 27, 28, 29

### B

Biocompatibilidade 20  
Bioética 36

### C

Canabidiol 121, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182  
Cannabis 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183  
Cefaleia 30, 31, 32, 33, 34, 35  
Cefaleia em salvas 30, 31, 32, 33, 34, 35  
Clínica 30, 34, 59, 75, 81, 86, 100, 117, 123, 138, 139, 140, 143, 144, 145, 155, 158, 183

### D

Desastres 6, 7, 8, 9  
Diabetes mellitus 56, 57, 58, 64, 99, 100, 101, 164, 166  
Diálise renal 12  
Distúrbios 11, 12, 17, 33, 53, 60, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 96, 97, 111, 117, 141, 142, 153, 160, 171, 176, 178  
Dor 15, 30, 31, 32, 33, 34, 38, 40, 49, 51, 52, 53, 56, 57, 58, 61, 66, 69, 71, 72, 73, 75, 76, 86, 94, 97, 101, 146, 147, 148, 180  
Dor abdominal 58, 61, 69, 76

### E

Educação interprofissional 1, 2, 3, 4, 5  
Emergências 4, 6, 87, 113  
Epilepsia 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 139, 140, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183  
Espondilodiscite 56, 57, 58  
Estenose das carótidas 106  
Esterilização tubária 69

Etilismo 137

Extensão 30, 99, 103, 153, 184

## **F**

Falha contraceptiva 69

Fratura 145, 147, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172

## **G**

Gravidez ectópica 69, 71, 72, 77, 78

Gravidez tubária 69

## **H**

Hérnia inguinal 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87

## **I**

Imersão 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54

Inibidor de bomba de próton 153

Insuficiência renal crônica 12, 14, 18, 19

Insuficiência venosa crônica 99, 100, 104

Isquemia mesentérica 79, 80, 84

## **L**

Lúpus eritematoso sistêmico 106, 108, 109

## **N**

Nanotubos 20, 26, 28, 29

## **P**

Pé diabético 56, 57, 58

Pediatria 136, 145, 150, 182, 183

Período pós-parto 126, 128, 135

Pós-operatório 61, 63, 79, 81

Práticas interdisciplinares 1

Prematuridade 48, 49, 50, 55, 169

Procedimento cirúrgico 60, 79, 86

Psicologia médica 11, 12

## **Q**

Qualidade de vida 11, 12, 13, 18, 19, 34, 38, 43, 100, 101, 102, 103, 104, 110, 112, 113,

115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 153, 171, 177, 178, 179, 181

## **R**

Recém-nascido 48, 50, 126, 128

Relação interprofissional 1

## **S**

Saúde 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 34, 37, 39, 40, 43, 44, 45, 46, 49, 50, 55, 60, 70, 77, 85, 86, 88, 90, 91, 92, 97, 99, 101, 102, 107, 110, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 125, 127, 128, 135, 136, 141, 143, 153, 160, 163, 167, 168, 169, 179, 181, 182, 184

Síndrome antifosfolipídica 106

Síndrome de Wernicke-Korsakoff 137, 138, 143, 144

Start 6, 7, 31, 126

## **T**

TEPT 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97

Terminalidade da vida 36, 38, 42, 43

Tiamina 137, 138, 140, 141, 143, 144

Titânio 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 29

Tórax instável 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151

Trombofilia 105, 106

## **U**

Unidade neonatal de terapia intensiva 48, 50

# CIÊNCIAS MÉDICAS:

CAMPO TEÓRICO, MÉTODOS, APLICABILIDADE E LIMITAÇÕES

2

 [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
 [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)  
 @atenaeditora  
 [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](http://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)

 **Atena**  
Editora  
Ano 2021

# CIÊNCIAS MÉDICAS:

CAMPO TEÓRICO, MÉTODOS, APLICABILIDADE E LIMITAÇÕES

2

 [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
 [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)  
 @atenaeditora  
 [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](http://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)

 **Atena**  
Editora  
Ano 2021