

# MEDICINA:

*Ciências da saúde e pesquisa interdisciplinar*



*Benedito Rodrigues da Silva Neto  
(Organizador)*

 **Atena**  
Editora  
Ano 2021

# MEDICINA:

*Ciências da saúde e pesquisa interdisciplinar*



3

*Benedito Rodrigues da Silva Neto  
(Organizador)*

 **Atena**  
Editora  
Ano 2021

### **Editora chefe**

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

### **Assistentes editoriais**

Natalia Oliveira

Flávia Roberta Barão

### **Bibliotecária**

Janaina Ramos

### **Projeto gráfico**

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  
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa  
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília  
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia  
Profª Drª 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  
Profª Drª 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  
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins  
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas  
Profª Drª 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  
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª 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  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Vanessa Ribeiro Simon Cavalcanti – Universidade Católica do Rio de Janeiro  
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  
Profª Drª Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados  
Profª Drª 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  
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural 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  
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará  
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa  
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará  
Profª Drª 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 Federaci 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

## Medicina: ciências da saúde e pesquisa interdisciplinar 3

**Diagramação:** Camila Alves de Cremo  
**Correção:** Flávia Roberta Barão  
**Indexação:** Gabriel Motomu Teshima  
**Revisão:** Os autores  
**Organizador:** Benedito Rodrigues da Silva Neto

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

M489 Medicina: ciências da saúde e pesquisa interdisciplinar 3 /  
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

ISBN 978-65-5983-468-6

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.686210809>

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

A interdisciplinaridade é fruto da tradição grega, onde os programas de ensino recebiam nome de *enkúklios Paidéia* e com objetivo de trabalhar a formação da personalidade integral do indivíduo, acumulando e justapondo conhecimentos e articulação entre as disciplinas. A partir da década de 70 esse conceito se tornou muito enfático em todos os campos do conhecimento, inclusive nas ciências médicas.

Sabemos que a saúde apresenta-se como campo totalmente interdisciplinar e também com alta complexidade, já que requer conhecimentos e práticas de diferentes áreas tais como as ambientais, clínicas, epidemiológicas, comportamentais, sociais, culturais etc. Deste modo, o trabalho em equipe de saúde, de forma interdisciplinar, compreende ações planejadas em função das necessidades do grupo populacional a ser atendido não se limitando às definições exclusivistas de cada profissional.

Tendo em vista a importância deste conceito, a Atena Editora nas suas atribuições de agente propagador de informação científica apresenta a nova obra no campo das Ciências Médicas intitulada “Medicina: Ciências da Saúde e Pesquisa Interdisciplinar” em seis volumes, fomentando a forma interdisciplinar de se pensar na medicina e mais especificadamente nas ciências da saúde. É um fundamento extremamente relevante direcionarmos ao nosso leitor uma produção científica com conhecimento de causa do seu título proposto, portanto, esta obra compreende uma comunicação de dados desenvolvidos em seus campos e categorizados em volumes de forma que ampliem a visão interdisciplinar do leitor.

Finalmente reforçamos que a divulgação científica é fundamental para romper com as limitações ainda existentes 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 a todos uma proveitosa leitura!

Benedito Rodrigues da Silva Neto

## SUMÁRIO

### **CAPÍTULO 1..... 1**

#### **A EVOLUÇÃO DO CONHECIMENTO ACERCA DAS MUTAÇÕES *TP53* E SEU IMPACTO PARA A OCORRÊNCIA DE TUMORES HEREDITÁRIOS**

Larissa Dill Gazzola

Fabiana Sanson Zagonel

Juliana Ferreira da Silva

Karin Rosa Persegona Ogradowski

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6862108091>

### **CAPÍTULO 2..... 8**

#### **A INFLUÊNCIA DA TERAPIA NUTRICIONAL NO TRATAMENTO DO CÂNCER**

João Paulo Pereira

Helder Cardoso Tavares

Cristiane Diogenes Bandeira Bulhões

Maria Algeni Tavares Landim

Rafaela Leandro de Lima

Edna Mori

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6862108092>

### **CAPÍTULO 3..... 17**

#### **A RELAÇÃO ENTRE A TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL E O CÂNCER DE MAMA: REVISÃO DE LITERATURA**

Maria Josilene Castro de Freitas

Fernanda Araújo Trindade

Rodolfo Marcony Nobre Lira

Ricardo Braga de Amorim

André Carvalho Matias

Raylana Tamires Carvalho Contente

Suellen Ferreira de Moura

Gisely Nascimento da Costa Maia

Roberta Nathalie Oliveira Silva

Taynah Cristina Marques Mourão

Marcielle Ferreira da Cunha Lopes

Dandara de Fátima Ribeiro Bendelaque

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6862108093>

### **CAPÍTULO 4..... 20**

#### **AGENTES ANTI-PD-1/PD-L1 NO CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO**

Davi Fonseca Ferreira Silva

Márcia Cristina Pena Figueiredo

Geone Pimentel dos Santos Bulhões de Almeida

Bruno Coêlho Cavalcanti

Aníbal de Freitas Santos Júnior

Hemerson Iury Ferreira Magalhães

José Roberto de Oliveira Ferreira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6862108094>

**CAPÍTULO 5..... 34**

**ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DO CÂNCER DE BOCA E OROFARINGE EM PACIENTES IDOSOS NO BRASIL NOS ÚLTIMOS 5 ANOS**

Danilo Brito Nogueira  
Leticia Ferreira Santos Brito  
Maria Beatriz Meneses Melo  
Elomar Rezende Moura  
Yane Passos de Oliveira  
Ryan Fernando Menezes  
Ana Clara Gonçalves Ferreira Batista  
Felipe Rafael Batista Rocha

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6862108095>

**CAPÍTULO 6..... 36**

**APLICAÇÃO DA AURICULOTERAPIA COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO DE DOR ONCOLÓGICA EM PACIENTES SUBMETIDOS À ONCOTERAPIA**

Murilo Elder Ferreira Costa  
Ramon Ferreira Ribeiro  
Armando Sequeira Penela  
Thais Gomes Mateus  
Remo Rodrigues Carneiro  
João Paulo Saldanha Rodrigues  
Érika Poça Cardoso  
Ana Caroline Menezes Nunes  
Hiago Vinícius Costa Silva  
Valcilene Pereira da Costa Rodrigues  
Kethelen Alana Matos Costa

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6862108096>

**CAPÍTULO 7..... 46**

**CÂNCER DE COLO UTERINO NEUROENDOCRINO – RELATO DE CASO**

Samuel Layanno de Sousa Carvalho  
Lucas Santana Passos  
Graciete Helena Nascimento dos Santos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6862108097>

**CAPÍTULO 8..... 52**

**CHARACTERIZATION OF NEURAL PRECURSORS OBTAINED FROM HUMAN ADIPOSE- DERIVED MESENCHYMAL STEM CELLS**

Nathalia Barth de Oliveira  
Ana Carolina Irioda  
Priscila Elias Ferreira Stricker  
Bassam Felipe Mogharbel  
Nádia Nascimento da Rosa  
Katherine Athayde Teixeira de Carvalho

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6862108098>

**CAPÍTULO 9..... 65**

**DIAGNÓSTICO PRECOCE NO CÂNCER INFANTIL COMO ESTRATÉGIA PARA GARANTIR QUALIDADE DE VIDA**

Beatriz Palácio Andrade  
Caroline Wolff  
Fernanda Lima Saldanha  
Gabriel Moraes Saldanha Flor de Oliveira  
Isabella Bezerra de Araújo Lacerda Lima  
Letícia Amorim de Souza Nelson  
Luciano Victor Vasconcelos Saldanha  
Pedro Barbosa Ribeiro  
Priscila Sabino dos Santos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6862108099>

**CAPÍTULO 10..... 73**

**DOR TOTAL DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA**

Maria Clara Aguiar de Oliveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080910>

**CAPÍTULO 11 ..... 81**

**EFEITOS DA TERAPIA A LASER DE BAIXA POTÊNCIA NO TRATAMENTO DE MUCOSITE ORAL EM PACIENTES SUBMETIDOS À ONCOTERAPIA DE CABEÇA E PESCOÇO**

Ramon Ferreira Ribeiro  
Murilo Elder Ferreira Costa  
Armando Sequeira Penela

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080911>

**CAPÍTULO 12..... 90**

**EFEITOS TERATOGENICOS CAUSADOS POR ANTI-HISTAMÍNICOS**

Nara Assis Salgarello  
Isadora Estefânio Coelho  
Victor Rocha Moreira Antunes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080912>

**CAPÍTULO 13..... 94**

**LEVANTAMENTO DOS EFEITOS DE ORGANOFOSFORADOS SOBRE DIFERENTES SISTEMA ORGÂNICOS**

Djanira Aparecida da Luz Veronez  
Pietra Mancini Seibt  
William Mattana dos Santos  
Larissa Dayelle Osternack

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080913>

**CAPÍTULO 14..... 111**

**MANIFESTO DE GLIOMAS E TUMORES MALIGNOS NO SISTEMA NERVOSO**

Sérgio Manuel Coelho Fernando

Lucas dos Santos de Oliveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080914>

**CAPÍTULO 15..... 113**

**MELANOMA COM METÁSTASE CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Bárbara Victoria Sena de Brito

João Rafael Pereira Bezerra Cavalcanti

Louenn Santos de Rezende

Luana Maria Leite Villarim Dias

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080915>

**CAPÍTULO 16..... 121**

**METÁSTASE EM LINFONODO CERVICAL COMO APRESENTAÇÃO INICIAL DE CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE TONSILA PALATINA: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA**

Tiago Seiki Gushiken Petrucci

Nábia Maria Moreira Salomão Simão

Argemiro José Terra Petrucci

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080916>

**CAPÍTULO 17..... 132**

**O BAÇO E A MEDICINA REGENERATIVA**

Tatiane Santos de Oliveira

Marluce da Cunha Mantovani

Sérgio Paulo Bydlowski

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080917>

**CAPÍTULO 18..... 152**

**OSTEOGENESIS IMPERFECTA: UM NOVO PANORAMA ENVOLVENDO GENÉTICA, BIOMARCADORES E DIAGNÓSTICO PRECOCE**

Solange Cristina Costa Cotlinsky

Wilhan Wiznieski Munari

Pâmella Thayse de Quadros Kassies

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080918>

**CAPÍTULO 19..... 156**

**PERFIL CLÍNICO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM CÂNCER ADMITIDOS PELO HOSPITAL NAPOLEÃO LAUREANO**

Thais Andrade de Araújo

Stéphanie Araújo de Andrade

Camila Pereira Nogueira

Vanessa Messias Muniz Fachine

Ana Paula Moraes Ventura

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080919>

**CAPÍTULO 20..... 165**

PRINCIPAIS SINTOMAS GASTROINTESTINAIS PRESENTES EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA EM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO DE UMA CLÍNICA PARTICULAR DO DISTRITO FEDERAL

Joyce Alves Lemos  
Gislaine Queiroz da Silva  
Daniela de Araújo Medeiros Dias  
Paulina Nunes da Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080920>

**CAPÍTULO 21..... 170**

RELAÇÃO ENTRE TABAGISMO E CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

Beatriz Bertoletti Mota  
Amanda Cechelero Cruz  
Luíza Maria Rocca de Paula  
Samya Hamad Mehanna

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080921>

**CAPÍTULO 22..... 175**

TIPOS DE PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV) E SUA RELAÇÃO COM O CÂNCER DE COLO UTERINO

Gabriel Matias Borges Silvério  
Gabriela Martins Rosini  
Giovanni Di Lascio Sperotto  
Júlia Cândido Dalmolin  
Maria Cecília da Lozzo Garbelini  
Nicole Ton  
Oscar de Almeida Júnior

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080922>

**CAPÍTULO 23..... 184**

USO PROLONGADO DE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS E NEOPLASIA GASTROINTESTINAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Crístia Rosineiri Gonçalves Lopes Corrêa  
Diúle Nunes Sales  
Maria Clara Lopes Rezende  
Mariana Schmidt Cheaitou  
Sofia d'Anjos Rodrigues  
Vitor de Paula Boechat Soares

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.68621080923>

**SOBRE O ORGANIZADOR..... 193**

**ÍNDICE REMISSIVO..... 194**

## USO PROLONGADO DE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS E NEOPLASIA GASTROINTESTINAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 04/06/2021

O presente capítulo é uma versão ampliada do trabalho apresentado com o mesmo nome, no Congresso Online Brasileiro de Medicina (COMBRAMED), realizado entre os dias 22 e 24 de março de 2021.

### **Cristia Rosineiri Gonçalves Lopes Corrêa**

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de  
Juiz de Fora - Suprema  
Juiz de Fora- Minas Gerais  
<http://lattes.cnpq.br/4268654135524261>

### **Diúle Nunes Sales**

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de  
Juiz de Fora - Suprema  
Juiz de Fora- Minas Gerais  
<http://lattes.cnpq.br/6148514711210296>

### **Maria Clara Lopes Rezende**

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de  
Juiz de Fora - Suprema  
Juiz de Fora- Minas Gerais  
<http://lattes.cnpq.br/1267995550439847>

### **Mariana Schmidt Cheaitou**

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de  
Juiz de Fora - Suprema  
Juiz de Fora- Minas Gerais  
<http://lattes.cnpq.br/8638809072763201>

### **Sofia d'Anjos Rodrigues**

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de  
Juiz de Fora - Suprema  
Juiz de Fora- Minas Gerais  
0000-0001-7647-8113

### **Vitor de Paula Boechat Soares**

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de  
Juiz de Fora - Suprema  
Juiz de Fora- Minas Gerais  
<http://lattes.cnpq.br/9810014506499611>

**RESUMO:** Os Inibidores da Bomba de Prótons (IBP) têm sido os fármacos de primeira escolha para tratar disfunções relacionadas ao excesso de ácido gástrico. Os IBPs são supressores potentes da secreção de ácido gástrico, inibindo a H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> - ATPase gástrica, diminuindo a produção diária de ácido em 80 a 95%. Estas drogas são bem toleradas em tratamentos de curto prazo. Entretanto, em uso prolongado, tal terapêutica já foi associada a efeitos adversos, tal como a indução de hipergastrinemia. Neste quadro, a hipergastrinemia induzida por IBP poderia causar ulcerações gastroduodenais graves e outras consequências de hipercloridria descontrolada, com decorrente fator de risco para o desenvolvimento de neoplasia gastrointestinal. Dada a relevância clínica de tal problemática, o presente capítulo tem o objetivo de investigar o estado da arte da associação entre uso prolongado de IBP e risco aumentado para o desenvolvimento de neoplasia gastrointestinal.

**PALAVRAS-CHAVE:** Inibidores da bomba de prótons; Hipergastrinemia; Neoplasia Gastrointestinal.

### EXTENDED USE OF PROTON PUMP INHIBITORS AND GASTROINTESTINAL NEOPLASIA: A LITERATURE REVIEW

**ABSTRACT:** Proton Pump Inhibitors (PPI) have been the drugs of first choice to treat disorders

related to excess gastric acid. PPIs are potent suppressors of gastric acid secretion, inhibiting gastric H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> - ATPase, decreasing daily acid production by 80 to 95%. These drugs are well tolerated in short-term treatments. However, in prolonged use, such therapy has already been associated with adverse effects, such as the induction of hypergastrinemia. In this context, the hypergastrinemia induced by PPI could cause severe gastroduodenal ulcerations and other consequences of uncontrolled hyperchloridria, with a consequent risk factor for the development of gastrointestinal neoplasia. Given the clinical relevance of such a problem, this chapter aims to investigate the state of the art of the association between prolonged use of PPI and increased risk for the development of gastrointestinal neoplasia.

**KEYWORDS:** Proton pump inhibitors; Hypergastrinemia; Gastrointestinal neoplasia.

## 1 | INTRODUÇÃO

Os Inibidores da Bomba de Prótons (IBP) têm sido os fármacos de primeira escolha para tratar disfunções relacionadas ao excesso de ácido gástrico, tais como Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE), incluindo esofagite erosiva, úlcera péptica, úlceras relacionadas ao uso de AINES, erradicação do *H. pylori* (em conjunto com antibióticos) e distúrbios hipersecretores. Os IBPs são supressores potentes da secreção de ácido gástrico, inibindo a H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> - ATPase gástrica (HUANG et al,2013), diminuindo a produção diária de ácido em 80 a 95% (GOODMAN et al, 2011). Estas drogas são bem toleradas em tratamentos de curto prazo. Entretanto, em uso prolongado, tal terapêutica já foi associada a efeitos adversos, tal como a indução de hipergastrinemia (HOWDEN et al, 2020; MOAYYED et al, 2019; POULSEN et al, 2009).

A hipótese de hipergastrinemia induzida por uso prolongado de IBP causou preocupação na medida em que poderia compreender uma associação com Enterochromaffin-like cell (ECL), célula neuroendócrina que sintetiza e secreta histamina. Neste quadro, a hipergastrinemia induzida por IBP poderia causar ulcerações gastroduodenais graves e outras consequências de hipercloridria descontrolada, com decorrente fator de risco para o desenvolvimento de neoplasia gastrointestinal (HOWDEN et al, 2020; JOO et al, 2019; POULSEN et al, 2009; TAMIM et al, 2008). Dada a relevância clínica de tal problemática, propõe-se aqui analisar a temática.

## 2 | MÉTODOS

Com o objetivo de investigar o estado da arte da associação entre uso prolongado de IBP e risco aumentado para o desenvolvimento de neoplasia gastrointestinal, durante o mês de março de 2021, foram revisadas publicações, em inglês, tendo como referência a base de dados MedLine via PubMed. Foi utilizado MeSH, a fim de obter as variações dos descritores e filtrados artigos publicados nos últimos cinco anos. Um total de onze estudos foram originariamente selecionados para esta revisão, por estarem diretamente relacionados ao tema. As referências para os estudos selecionados foram também

analisadas, e os dez mais relevantes trabalhos foram incluídos.

### 3 | O ADVENTO DOS INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS GASTROINTESTINAIS

O advento dos antagonistas seletivos dos receptores H2 de histamina foi um marco no tratamento da doença acidopéptica na própria medida em que até então o tratamento disponível consistia em neutralizar o ácido no lúmen gástrico, mas com resultados insatisfatórios (GOODMAN et al, 2011). Todavia, a despeito do avanço representado, os IBPs estão continuamente substituindo os antagonistas dos receptores H2 de histamina, na clínica médica (GOODMAN et al, 2011). Para demonstrar esta progressiva substituição, são válidas as referências aos tratamentos da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), da doença ulcerosa péptica, da infecção por *Helicobacter pylori*, de úlceras relacionadas ao uso de antiinflamatórios não esteroidais (AINES) e da síndrome de Zollinger-Ellison (GOODMAN, 2011).

Na DRGE, Os IBPs são superiores aos antagonistas dos receptores H2 para alcançar a meta da cura da esofagite (GOODMAN et al, 2011). Na doença ulcerosa péptica, os IBPs promovem alívio sintomático e uma cicatrização mais eficiente do que os antagonistas dos receptores H2 (GOODMAN et al, 2011). No tratamento da infecção por *Helicobacter pylori*, um IBP potencializa a eficácia de terapias antibióticas com amoxicilina e claritromicina contra o microrganismo (GOODMAN et al, 2011). No caso de úlceras relacionadas ao uso de antiinflamatórios não esteroidais (AINES), os IBPs são muito mais eficazes do que os antagonistas dos receptores H2 no que se refere à cicatrização das úlceras ativas, bem como na profilaxia de úlceras gástricas e duodenais sob a situação de necessidade de terapia continuada com AINES (GOODMAN et al, 2011). Por fim, na síndrome de Zollinger-Ellison, caracterizada por secreção de grandes quantidades de ácido a partir de gastrinomas pancreáticos ou duodenais que estimulam tal secreção, configurando um quadro de hipercloridria descontrolada, os IBPs se apresentam como a primeira opção de tratamento (GOODMAN et al, 2011).

Neste ponto, cabe o destaque sobre o tratamento da infecção por *Helicobacter pylori*. Isso porque *Helicobacter pylori* tem sido significativamente associada pela literatura à gastrite crônica e ao desenvolvimento subsequente de úlceras e câncer gástrico. Tanto que a erradicação de *H. pylori* foi recomendada pela Agência Internacional de Pesquisa do Câncer da Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma estratégia eficaz de prevenção do câncer gástrico (AMIEVA et al, 2016; CHOI et al, 2016; GUO et al, 2020; NUNES et al, 2019; OHNISHI et al, 2008; QUIEROZ et al, 2012). Todavia, embora por um lado, IBPs podem ter valor potencial como uma ferramenta terapêutica para o tratamento do câncer gástrico (QUEIROZ et al, 2012), por outro há um debate na literatura se o seu uso prolongado estaria igualmente associado a um risco aumentado para neoplasia

gastrointestinal.

#### 4 I MECANISMO DE AÇÃO DOS INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS

Os IBPs são profármacos que requerem sua ativação em um meio ácido, por formação de sulfenamida tetracíclica, catalisada por próton, prendendo o fármaco de tal maneira que ele não consiga difundir-se de volta por meio da membrana canalicular (GOODMAN et al, 2011). Desse modo, a forma ativada liga-se de maneira covalente a grupos sulfidríla de cisteínas na H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase (HUANG et al,2013), inativando a molécula da bomba, de forma irreversível, bloqueando a etapa final na produção de ácido, e, por conseguinte, possibilitando uma supressão prolongada da secreção ácida de até 24-48h (GOODMAN et al, 2011). Para obtenção de um eficiente nível de inibição ácida, em grande parte dos pacientes, é suficiente uma dose única diária, pela manhã, sendo uma segunda dose, ocasionalmente necessária. Quando isso ocorre, esta pode ser administrada antes da refeição noturna (GOODMAN et al, 2011).

Para uso clínico, seis IBP estão disponíveis: *omeprazol* e seu isômero S, *esomeprazol*, *ansoprazol* e seu enantiômero R, *dexlansoprazol*, *rabeprazol* e *pantoprazol*, com todos os IBP com semelhante eficácia, em doses comparáveis (GOODMAN et al, 2011). Ademais, formas de uso oral disponibilizadas em formulações variadas, como por exemplos, cápsulas de liberação retardada e comprimidos contendo revestimento entérico dentro de cápsulas de gelatina têm o propósito de proteger o IBP da degradação pelo ácido no lúmen, potencializando a biodisponibilidade oral desses fármacos acidolábeis (GOODMAN et al, 2011). A alternativa do tratamento por via parenteral com *esomeprazol sódico* ou *pantoprazol* se aplica para pacientes com indisponibilidade da via oral (GOODMAN et al, 2011). Entretanto, a literatura relata a ocorrência de hipersecreção ácida de rebote após tratamento prolongado com IBP, sugerindo o advento de sintomas como a dispepsia, após a interrupção do tratamento (GOODMAN et al, 2011).

#### 5 I USO TERAPÊUTICO DOS INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) estão entre os medicamentos mais comumente prescritos (BRUSSELAERS et al, 2017). A prescrição dos IBPs tem como objetivo clínico a promoção da cicatrização de úlceras gástricas e duodenais, bem como o tratamento da DRGE, incluindo esofagite erosiva, complicada ou refratária à terapia com antagonistas dos receptores H<sub>2</sub> de histamina. Acerca deste ponto, cabe observar que *Omeprazol*, *esomeprazol* e *lansoprazol* de venda livre estão aprovados para o autotratamento do refluxo ácido.

Os IBPs também se configuram como a base para a terapêutica dos distúrbios hipersecretores, tais como a síndrome de Zollinger-Ellison. Ademais, os IBPs são usados

em associação com amoxicilina e claritromicina/ metronidazol, dentro do tratamento de erradicação do *H. pylori*, potencializando a terapia antimicrobiana. Todos os IBP estão aprovados para reduzir o risco de recidiva de úlcera duodenal associada a infecções por *H. pylori*. Tanto a terapia quanto a prevenção da recidiva de úlceras gástricas associadas ao uso de AINES em pacientes em uso contínuo desta classe de fármacos tiveram *Lansoprazol*, *pantoprazol* e *esomeprazol* aprovados. Mas, a literatura reporta que ainda não está claro se a suscetibilidade a lesões e sangramentos causados pelos AINES nos intestinos delgado e grosso sofre influência dos IBPs (GOODMAN et al, 2011).

Dessa forma, IBPs são eficazes em reduzir a secreção gástrica, sendo, portanto, utilizado contra vários tipos de distúrbios (ESLAMI et al, 2013). No entanto, pacientes que fazem o seu uso por manutenção, tem maior risco de hipergastrinemia induzida. Esta, por sua vez, pode compreender uma associação com ECL. De acordo com a literatura, no caso de IBPs, associada à hipergastrinemia, há hiperplasia de ECL, polipose de glândula fúndica e gastrite crônica atrófica (GOODMAN et al, 2011). De acordo com diversas referências, na literatura, tal condição clínica pode levar a um aumento na incidência de câncer gástrico (ESLAMI et al, 2013).

## **6 | ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO PROLONGADO DE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS E O RISCO AUMENTADO PARA NEOPLASIAS GASTROINTESTINAIS**

Os IBPs geralmente causam poucas reações adversas, apresentando um ótimo registro de segurança (CHEN et al., 2012; REIMER, 2013). Aqueles efeitos indesejáveis mais comuns compreendem náusea, dor abdominal, constipação, flatulência e diarreia. Entretanto, em uso prolongado, tal terapêutica já foi associada à reação adversa de indução de hipergastrinemia (HOWDEN et al, 2020; MOAYYED et al, 2020; POULSEN et al, 2009; TAMIM et al, 2008) sendo esta mais frequente e mais grave do que aquela que ocorre com o uso de antagonistas dos receptores H2 de histamina (GOODMAN et al, 2011).

Conforme já adiantado na introdução, a hipótese de hipergastrinemia induzida por uso prolongado de IBP causou preocupação na medida em que poderia compreender uma associação com ECL. Conforme já observado, no caso de IBPs, associada à hipergastrinemia, há hiperplasia de ECL, polipose de glândula fúndica e gastrite atrófica (GOODMAN et al, 2011). Ademais, quando da interrupção da terapia, a hipergastrinemia pode predispor à hipersecreção de ácido gástrico de rebote, bem como a promoção do crescimento de tumores (HOWDEN et al, 2020; JIANG et al, 2019; POULSEN et al, 2009). Por conseguinte, neste quadro, a hipergastrinemia induzida por IBPs poderia causar ulcerações gastroduodenais graves e outras consequências de hipercloridria descontrolada, com decorrente fator de risco para o desenvolvimento de neoplasia gastrointestinal (HOWDEN et al, 2020; JIANG et al, 2019; JOO et al, 2019; POULSEN et al, 2009).

Dentro de uma perspectiva da existência de uma associação entre o uso prolongados

de IBPs e o risco aumentado para neoplasias gastrointestinais, importa destacar alguns resultados de pesquisas. Resultados de meta análise (SONG et al, 2014) identificaram uma associação entre o uso de drogas supressoras de ácido e risco aumentado de câncer gástrico (OR ajustado = 1,42; IC 95%: 1,29-1,56,  $I^2 = 48,9\%$ ,  $P = 0,034$ ). O risco geral de câncer gástrico aumentou tanto entre os usuários de IBPs (OR ajustado = 1,39; IC de 95%: 1,19-1,64,  $I^2 = 0,0\%$ ,  $P = 0,377$ ) como entre os usuários de antagonistas de receptores H2 (OR ajustado = 1,40; IC de 95%: 1,24-1,59,  $I^2 = 59,5\%$ ,  $P = 0,008$ ). A conclusão foi que as drogas supressoras de ácido estão associadas a um risco aumentado de câncer gástrico.

Já um estudo caso-controle (TAMIN et al, 2008) que investigou 1598 casos de câncer gástrico e 12 991 controles identificou um pequeno aumento no risco de câncer gástrico quando da ocorrência da exposição a IBPs em 5 anos. Por sua vez, resultados de um estudo de base populacional (CHEUNG et al, 2018) identificaram, dentre os 63.397 indivíduos elegíveis para pesquisa, 153 (0,24%) indivíduos com desenvolvimento de câncer gástrico durante um acompanhamento médio de 6,7 anos. Enquanto o uso de IBPs foi associado a um risco aumentado de câncer gástrico (HR 2,44, IC 95% 1,42 a 4,20), o uso de antagonistas do receptor H2 não foi associado a tal aumento de risco (HR 2,44, IC 95% 1,42 a 4,20). O risco aumentou com a duração do uso de IBPs:  $\geq 1$  ano: (HR 5,04, IC 95% 1,23 a 20,61);  $\geq 2$  anos: (HR 6,65, IC 95% 1,62 a 27,26);  $\geq 3$  anos: (HR 8,34, IC 95% 2,02 a 34,41). O uso de IBPs a longo prazo em indivíduos com erradicação anterior de *H. pylori* ainda estava associado a um risco aumentado de desenvolvimento de câncer gástrico, particularmente para câncer não cárdico. Houve também uma tendência clara de dose-resposta e tempo-resposta de uso de IBPs e risco de câncer gástrico.

Ainda dentro da mesma perspectiva, um estudo de coorte (POULSEN et al, 2009) comparou as taxas de incidência de câncer gástrico entre novos usuários de IBPs ou antagonistas de receptores H2 de histamina e não usuários de qualquer uma das drogas. Como resultados, foram identificados 109 casos de câncer gástrico entre usuários de IBPs e 52 casos entre usuários de antagonistas de receptores H2. Taxas de incidência aumentadas foram observadas entre usuários de IBPs com o maior número de prescrições ou tratamento mais longo em comparação com usuários ou não usuários de antagonistas de receptores H2 de histamina. A conclusão do estudo foi que o maior número de prescrições de IBPs ou farmacoterapia mais longa seria compatível com uma associação causal com câncer gástrico.

Além disso, estudo de coorte de base populacional<sup>11</sup> identificou que entre 797.067 indivíduos em terapia de manutenção com IBPs, a razão de incidências padronizadas do câncer gástrico foi mais de três vezes aumentada (SIR = 3,38, IC de 95% 3,23 a 3,53). De acordo com o estudo, SIRs aumentadas foram encontradas em ambos os sexos e todas as faixas etárias, mas especialmente entre os usuários de IBPs com menos de 40 anos (SIR = 22,76, IC 95% 15,94 a 31,52). A associação foi semelhante para câncer gástrico cárdico e não cárdico. Os usuários a longo prazo de antagonistas do receptor da histamina

2 de histamina, que têm as mesmas indicações que os IBPs, não correram nenhum risco aumentado. A conclusão foi que o uso de IBPs a longo prazo pode ser um fator de risco independente para câncer gástrico. Alinhadamente, resultados de um estudo caso-controle identificaram uma associação entre o uso prolongado de IBPs e o risco aumentado para neoplasia gástrica, sendo tal risco aumentado com a dose e período de uso da droga (CHEUNG et al, 2018). Por fim, um estudo de coorte identificou o uso prolongado de IBPs como um fator de risco independente para neoplasia gástrica, indicando antagonistas dos receptores H2 de histamina como melhor opção por estes não terem apresentado risco aumentado para neoplasia comparativamente aos IBPs.

Entretanto, a literatura acerca da associação entre o uso prolongado de IBPs e o risco aumentado de neoplasia gastrointestinal não é consensual. Nessa direção, resultados de meta análise (ESLAMI et al, 2013) sobre o tema, identificaram a inexistência, em ensaios clínicos controlados e randomizados, de associação entre IBPs de manutenção e alterações atróficas gástricas aumentadas ou hiperplasia de células ECL por menos de três anos. De acordo com este estudo, a hiperplasia de células ECL, clinicamente sem importância, pode estar associada a doses mais altas de esomeprazol (mais de 20 mg/dia), mas sendo isso progressivo e um efeito de classe, não podendo ser avaliado de acordo com o conhecimento atual. A conclusão foi da impossibilidade em encontrar correlação entre câncer gástrico e uso de IBP a longo prazo. Outra meta análise<sup>13</sup> chegou ao mesmo resultado, não encontrando correlação entre câncer gástrico e uso de IBP a longo prazo.

Um ensaio clínico controlado e randomizado não identificou diferença significativa entre o grupo que recebeu pantoprazol e aquele que recebeu placebo (OR: 1.04 IC95%: 0.77-1.40 P=0,81), não encontrando evidência de qualquer aumento de risco de uma variedade de neoplasias gastrointestinais, exceto para infecções entéricas (OR: 1.33 IC95%: 1.01-1.75 e P=0.81) (MOAYYED et al, 2019). Estes resultados foram reafirmados por um estudo caso controle, que identificou que o uso de IBP por tempo superior ou igual a 2 anos não foi associado com o risco de neoplasia de estômago (OR: 1.07 IC95%:0.81-1.42), colorretal (OR: 1.05 IC95%: 0.99-1.12), hepática (OR: 1.14 IC95%: 0.91-1.43), ou pancreática (OR: 1.22 IC95%: 0.89-1.67), comparativamente aos não usuários de IBPs. Já o risco de neoplasia associado ao uso de IBP por tempo superior ou igual a dez anos foi pequeno, mas merecendo mais pesquisas (BRUSSELAERS et al, 2017).

## 7 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Cabe observar que como foi assinalado nesta revisão, IBPs também são utilizados para o tratamento de *H. pylori* que, por si, já é um fator de risco para câncer gástrico, o que pode colocar uma limitação na interpretação de alguns resultados que identificaram associação entre uso prolongado de IBPs e neoplasia gastrointestinal. No entanto, a despeito desta ponderação, diversas pesquisas consideram fundamental não descartar a

possibilidade de uma associação causal entre o uso de IBPs a longo prazo e o risco de câncer gastrointestinal, destacando a relevância do cuidado médico ao prescrever IBPs de longo prazo para pacientes, mesmo após a erradicação bem-sucedida de *H. pylori*. Portanto, controvérsias persistem em relação ao uso prolongado de IBPs, justificando mais estudos acerca dessa temática.

## REFERÊNCIAS

1. AMIEVA, M.; PEEK JR, R.M. **Pathobiology of Helicobacter pylori-induced gastric cancer.** *Gastroenterology*, v.150, n. 1, p. 64-78, 2016.
2. BRUSSELAERS, N.; WAHLIN, K.; ENGSTRAND, L. *et al.* **Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden.** *BMJ Open*, v. 7, n. 10, p. e017739, 2017.
3. CHEIN, M.; ZOU, X.; LUO, H. *et al.* **Effects and mechanisms of proton pump inhibitors as a novel chemosensitizer on human gastric adenocarcinoma (SGC7901) cells.** *Cell Biology International*, v. 33, p. 1008e1019, 2009.
4. CHEUNG, K.S.; CHAN, E.W.; WONG, A.Y.S. *et al.* **Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for Helicobacter pylori: a population-based study.** *Gut*, v. 67, n. 1, p. 28-35, 2018.
5. CHOI, Y.J.; KIM, N. **Gastric cancer and family history.** *KJIM*, v. 31, n. 6, p. 1042-1053, 2016.
6. ESLAMI, L.; NASSERI-MOGHADDAM, S. **Meta-analyses: does long-term PPI use increase the risk of gastric premalignant lesions?** *Arch Iran Med*, v.16, n.8, p. 449-458, 2013.
7. GUO, Y.; ZHANG, Y.; GERHARD, M. *Et al.* **Effect of Helicobacter pylori on gastrointestinal microbiota: a population-based study in Linqiu, a high-risk area of gastric cancer.** *Gut microbiota*, v.69, n.9, p.1598-1607, 2020.
8. GOODMAN, L.S.; GILMAN, A. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw Hill, 2011.
9. GUAN, X.W.; ZHAO, F.; WANG, J.Y. *et al.* **Tumor microenvironment interruption: a novel anti-cancer mechanism of Proton-pump inhibitor in gastric cancer by suppressing the release of microRNA-carrying exosomes.** *Am J Cancer Res*, v.7, n.9, p. 1913-1925, 2017.
10. HUANG, S.; CHEN, M.; DING, X. *et al.* **Proton pump inhibitor selectively suppresses proliferation and restores the chemosensitivity of gastric cancer cells by inhibiting STAT3 signaling pathway.** *Int Immunopharmacol*, v.17, n.3, p. 585-592, 2013.
11. HOWDEN, C.W. **PPIs and GI cancers: impeached but likely to be acquitted.** *Am J Gastroenterol*, v. 115, p. 683-684, 2020.

12. JIANG, K.; JIANG, X.; WEN, Y. *et al.* **Relationship between long-term use of proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a systematic analysis.** *Therap Adv Gastroenterol*, v. 11, n. 12, p. 1-11, 2019.
13. JOO, M.K.; PARK, J.J.; CHUN, H.J. **Proton Pump inhibitor: the dual role in gastric cancer.** *World J Gastroenterol*, v. 25, p. 2058-2010, 2019.
14. NUNES, P.P.; LIBÂNIO, D.; PINTO, R.M. *et al.* **Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach.** *Endoscopy*, v.51, n.4, p. 365-388, 2019.
15. MOAYYED, P.; EIKELBOOM, J.W.; Bosch, J. *et al.* **Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin.** *Gastroenterology*, v. 157, p. 682-691. 2019.
16. OHNISHI, N.; YUASA, H.; TANAKA, S. *et al.* **Transgenic expression of Helicobacter pylori CagA induces gastrointestinal and hematopoietic neoplasms in mouse.** *Proc Natl Acad Sci*, v. 105, n. 3, p. 1003, 2008.
17. POULSEN, A.H.; CHRISTENSEN, S.; MCLAUGHLIN, J.K. *et al.* **Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study.** *British Journal of Cancer*, v. 100, n. 9, p. 1503-1507, 2009.
18. QUEIROZ, D.M.; SILVA, C.I.; GONCALVES, M.H. *et al.* **Higher frequency of cagA EPIYA-C phosphorylation sites in H. pylori strains from first-degree relatives of gastric cancer patients.** *BMC Gastroenterol*, v. 12, p. 107, 2012.
19. Reimer, C. **Safety of long-term PPI therapy.** *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, v. 27, n. 3, p. 443-454, 2013.
20. TAMIM, H.; DURANCEAU, A.; CHEN, L.Q. *et al.* **Association between use of acid-suppressive drugs and risk of gastric cancer. A nested case-control study.** *Drug Saf*, v. 31, n. 8, p. 675-684, 2008.
21. SONG, H.; ZHU, J.; LU, D. **Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions.** *Cochrane Database Syst Rev*, v.2, n.12, 2014.

## SOBRE O ORGANIZADOR

**BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO** - Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade do Estado de Mato Grosso (2005), com especialização na modalidade médica em Análises Clínicas e Microbiologia (Universidade Candido Mendes - RJ). Em 2006 se especializou em Educação no Instituto Araguaia de Pós graduação Pesquisa e Extensão. Obteve seu Mestrado em Biologia Celular e Molecular pelo Instituto de Ciências Biológicas (2009) e o Doutorado em Medicina Tropical e Saúde Pública pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (2013) da Universidade Federal de Goiás. Pós-Doutorado em Genética Molecular com concentração em Proteômica e Bioinformática (2014). O segundo Pós doutoramento foi realizado pelo Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Aplicadas a Produtos para a Saúde da Universidade Estadual de Goiás (2015), trabalhando com o projeto Análise Global da Genômica Funcional do Fungo *Trichoderma Harzianum* e período de aperfeiçoamento no Institute of Transfusion Medicine at the Hospital Universitätsklinikum Essen, Germany. Seu terceiro Pós-Doutorado foi concluído em 2018 na linha de bioinformática aplicada à descoberta de novos agentes antifúngicos para fungos patogênicos de interesse médico. Palestrante internacional com experiência nas áreas de Genética e Biologia Molecular aplicada à Microbiologia, atuando principalmente com os seguintes temas: Micologia Médica, Biotecnologia, Bioinformática Estrutural e Funcional, Proteômica, Bioquímica, interação Patógeno-Hospedeiro. Sócio fundador da Sociedade Brasileira de Ciências aplicadas à Saúde (SBCSaúde) onde exerce o cargo de Diretor Executivo, e idealizador do projeto “Congresso Nacional Multidisciplinar da Saúde” (CoNMSaúde) realizado anualmente, desde 2016, no centro-oeste do país. Atua como Pesquisador consultor da Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Goiás - FAPEG. Atuou como Professor Doutor de Tutoria e Habilidades Profissionais da Faculdade de Medicina Alfredo Nasser (FAMED-UNIFAN); Microbiologia, Biotecnologia, Fisiologia Humana, Biologia Celular, Biologia Molecular, Micologia e Bacteriologia nos cursos de Biomedicina, Fisioterapia e Enfermagem na Sociedade Goiana de Educação e Cultura (Faculdade Padrão). Professor substituto de Microbiologia/Micologia junto ao Departamento de Microbiologia, Parasitologia, Imunologia e Patologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da Universidade Federal de Goiás. Coordenador do curso de Especialização em Medicina Genômica e Coordenador do curso de Biotecnologia e Inovações em Saúde no Instituto Nacional de Cursos. Atualmente o autor tem se dedicado à medicina tropical desenvolvendo estudos na área da micologia médica com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais. Contato: dr.neto@ufg.br ou neto@doctor.com

## ÍNDICE REMISSIVO

### A

Aconselhamento genético 1, 6  
Auriculoterapia 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44  
Avaliação nutricional 8, 10, 11, 12, 15, 16, 169

### B

Baço 49, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146  
Biopolímero 53

### C

Câncer 1, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 34, 36, 37, 38, 41, 43, 44, 46, 49, 50, 51, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 85, 86, 102, 113, 114, 115, 116, 117, 119, 122, 132, 145, 156, 157, 158, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 186, 188, 189, 190, 191  
Câncer de mama 4, 10, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 26, 27, 28, 29, 30, 41, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 165, 166, 167, 168, 169  
Câncer de mama triplo negativo 20, 21, 23, 26, 27, 28, 29, 30  
Câncer pediátrico 66, 156, 157, 160, 163, 164  
Câncer uterino 175, 176, 177, 178, 180  
Carcinoma 7, 28, 29, 31, 35, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 120, 121, 122, 123, 124, 129, 130  
Carcinoma em tonsila palatina 121  
Células-tronco mesenquimais 53, 100, 141  
Colo uterino 46, 49, 50, 51, 130, 170, 172, 173, 175, 176, 177, 178, 179, 180  
Compostos organofosforados 94, 99, 100, 101, 103  
Coração 101, 113, 114, 118, 132  
Corpo humano 94, 114, 115

### D

Descelularização 132, 133, 135, 144  
Diagnóstico 1, 2, 3, 5, 8, 10, 11, 12, 13, 34, 48, 49, 50, 51, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 74, 76, 77, 111, 113, 115, 116, 118, 119, 122, 129, 130, 133, 152, 153, 156, 158, 159, 161, 163, 164, 165, 166, 167, 175, 176, 178, 179, 182  
Doença de Lobstein 153  
Dor oncológica 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44

## E

Engenharia tecidual 132, 133, 135  
Epidemiologia 35, 119, 175, 176, 180  
Expectativa de vida 65  
Expressão gênica 153

## G

Genes supressores 1, 122, 123, 129  
Gravidez 74, 90, 91, 92

## H

Herbicidas 94  
Hipergastrinemia 184, 185, 188  
Hospital Napoleão Laureano 156, 157, 158, 159, 161, 162, 163, 164  
HPV 46, 47, 48, 50, 69, 121, 122, 128, 129, 130, 131, 170, 171, 172, 173, 175, 176, 177, 178, 180, 181, 182, 183

## I

Influência 8, 9, 11, 30, 121, 188  
Inibidores 10, 13, 22, 23, 25, 26, 30, 184, 185, 186, 187, 188  
Inseticidas 94  
IST 175, 176

## M

Medicina regenerativa 53, 132, 133, 134, 135, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146  
Melanoma 21, 29, 66, 74, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120  
Menopausa 17, 18, 19, 74, 75  
Metástase 113, 114, 115, 116, 117, 118, 121, 129, 175, 177, 178  
Metástase linfonodal 121, 129

## N

Neoplasia gastrointestinal 184, 185, 186, 188, 190  
Neoplasias bucais 35  
Neoplasias da mama 73  
Neoplasias orofaríngeas 35  
Neuroesferas 53

Neurologia 111

Nutrição 8, 15, 16, 82, 156, 169

## O

Oncologia 6, 13, 14, 41, 49, 50, 76, 80, 111, 158, 161, 163, 164, 166, 176, 182

Organoides 142, 143, 146

Osteogênese imperfeita 153

## P

PD-1 20, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 32, 33

PD-L1 20, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33

Perfil clínico 156, 157, 158, 159, 164

Precursoras neuronais 53

Prevenção 5, 16, 18, 51, 74, 85, 87, 88, 107, 158, 163, 170, 173, 175, 176, 180, 181, 182, 186, 188

## Q

Quimioterapia 9, 11, 12, 14, 22, 23, 27, 29, 41, 50, 79, 82, 83, 85, 86, 87, 88, 111, 116, 117, 119, 156, 159, 161, 164, 165, 166, 167, 169, 175, 180

## S

Saúde da criança 65

Saúde da mulher 73

Sinais 1, 12, 49, 69, 92, 98, 99, 115, 118, 123, 141, 165

Sintomas 4, 5, 8, 10, 15, 37, 41, 42, 43, 44, 66, 69, 73, 75, 76, 77, 88, 91, 92, 113, 116, 117, 118, 152, 165, 166, 167, 168, 176, 178, 182, 187

## T

Tecido adiposo 53, 102, 103

Temefós 94

Terapia celular 132, 133, 135, 139

Tratamento 2, 3, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 23, 27, 28, 30, 36, 37, 38, 39, 41, 42, 43, 44, 48, 49, 51, 53, 65, 66, 67, 68, 71, 73, 74, 76, 77, 79, 80, 81, 82, 83, 85, 86, 87, 88, 91, 92, 113, 116, 117, 118, 119, 124, 133, 139, 140, 145, 156, 158, 160, 161, 164, 165, 166, 167, 169, 175, 176, 179, 180, 182, 186, 187, 188, 189, 190

Tumor cerebral 111

# MEDICINA:

*Ciências da saúde e pesquisa interdisciplinar*



3

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

# MEDICINA:

*Ciências da saúde e pesquisa interdisciplinar*



3

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

 **Atena**  
Editora

Ano 2021