



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

HUGO RAFAEL DA SILVA

**O USO CRÔNICO DO OMEPRAZOL E SUAS CONSEQUÊNCIAS:
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

MOSSORÓ

2023

HUGO RAFAEL DA SILVA

**O USO CRÔNICO DO OMEPRAZOL E SUAS CONSEQUÊNCIAS:
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado na Universidade
Federal Rural do Semi-Árido –
UFERSA, campus Mossoró,
como requisito para obtenção do
título de Médico.

Orientador: Lázaro Fabrício de
França Souza, Prof. Me.

MOSSORÓ

2023

© Todos os direitos estão reservados a Universidade Federal Rural do Semi-Árido. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do (a) autor (a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei nº 9.279/1996 e Direitos Autorais: Lei nº 9.610/1998. O conteúdo desta obra tomar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata. A mesma poderá servir de base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) sejam devidamente citados e mencionados os seus créditos bibliográficos.

SS586 Silva, Hugo Rafael da .
u O uso crônico do omeprazol e suas
consequências: uma revisão da literatura / Hugo
Rafael da Silva. - 2023.
40 f. : il.

Orientador: Lázaro Fabrício de França Souza.
Monografia (graduação) - Universidade Federal
Rural do Semi-árido, Curso de Administração,
2023.

1. Inibidores de bomba de prótons. 2.
Omeprazol. 3. Uso crônico. I. Souza, Lázaro
Fabrício de França , orient. II. Título.

Ficha catalográfica elaborada por sistema gerador automático em conformidade
com AACR2 e os dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Biblioteca Campus Mossoró / Setor de Informação e Referência
Bibliotecária: Keina Cristina Santos Sousa e Silva
CRB: 15/120

O serviço de Geração Automática de Ficha Catalográfica para Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC's) foi desenvolvido pelo Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação da Universidade de São Paulo (USP) e gentilmente cedido para o Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (SISBI-UFERSA), sendo customizado pela Superintendência de Tecnologia da Informação e Comunicação (SUTIC) sob orientação dos bibliotecários da instituição para ser adaptado às necessidades dos alunos dos Cursos de Graduação e Programas de Pós-Graduação da Universidade.

HUGO RAFAEL DA SILVA

**O USO CRÔNICO DO OMEPRAZOL E SUAS CONSEQUÊNCIAS: UMA REVISÃO
DA LITERATURA.**

Monografia apresentada a Universidade
Federal Rural do Semi-Árido como
requisito para obtenção do título de
Bacharel em Medicina.

Defendida em: 02/05/2023

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 **LAZARO FABRICIO DE FRANCA SOUZA**
Data: 29/07/2024 11:03:32-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Lázaro Fabrício de França Souza (UFERSA)
Presidente

Documento assinado digitalmente
 **JOSE RODRIGUES PAIVA NETO**
Data: 01/08/2024 12:04:46-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. José Rodrigues Paiva Neto (UFERSA)
Membro Examinador

Documento assinado digitalmente
 **PATRICIA ANTONIETA CAMACHO ARAMAYO**
Data: 30/07/2024 10:32:46-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Patricia Antonieta Camacho Aramayo (UFERSA)
Membro Examinador

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, por estar sempre ao meu lado, me guiando, mostrando o caminho certo que devo seguir, assim como, dando-me forças para lutar e conquistar todos os meus sonhos.

A minha mãe Veridiana, que tanto amo, uma mulher guerreira que sempre me apoiou, nas minhas escolhas e na minha trajetória, a ti, no meu peito não cabe tamanha gratidão, muitíssimo obrigado, por todo amor, toda confiança e incentivo.

Aos meus avós, Francisca Marques e Raimundo Francisco, eu deixo meu mais sincero obrigado. Sempre tive muito orgulho de vocês, pois afinal, foram vocês que me ensinaram valores justos e lições que levarei comigo por toda a vida, obrigado por acreditarem em mim e por todo amor, seguirei o caminho que vocês me ensinaram a trilhar, de forma justa e amável.

Às minhas tias Veranice e Verônica, aos meus tios José Francisco e Douglas, às minhas primas Maciele e Victória e a minha irmã Maria Beatriz, agradeço a todos vocês, pelo apoio, confiança na minha luta e por me mostrarem todos os dias os reais valores de família, como o amor e o cuidado, meu peito arde de felicidade em estar com vocês.

Agradeço ao meu companheiro, Igor, por sempre cuidar de mim.

Aos meus amigos que acreditaram no meu potencial, me incentivando e me dando forças a continuar em buscar de novos ares, por tornar a vida mais leve e divertida, por todos os momentos que me animaram para seguir esta jornada, meus agradecimentos.

Ademais, agradeço aos amigos da UFERSA, meus fiéis escudeiros de sala e profissão, Jucier, Celina, Amanda, Pedro (o careca), Vinícius, Leila e Ícaro. Por tornarem o curso ainda mais engrandecedor, por fazer essa experiência ainda mais inesquecível, por todas as vitórias, risadas, por serem refúgio, mesmo nos momentos mais difíceis e principalmente, por tudo que alcançamos e alcançaremos, obrigado.

Ao terror do Oásis, Fernando, Isabela, Raquel e Aline, obrigado pela amizade de cada um, por me ajudarem a chamar a minha morada atual de lar e por todos os momentos vividos, tenham a certeza de que sempre estarão em meu coração.

Meus agradecimentos a meu orientador, Lázaro Fabrício, por abraçar esse projeto, por toda ajuda, supervisão e dedicação, este trabalho só foi possível com a sua ajuda. Ademais, agradeço também, a banca examinadora pela contribuição neste trabalho de conclusão do curso.

Por último, agradeço a esta pessoa que vos fala, Hugo Rafael, muitíssimo obrigado por sempre correr atrás dos seus objetivos, e por mais difícil que seja, você merece e já está conquistando tudo aquilo que sempre sonhou, obrigado pelo seu esforço, por não desistir, você é muito mais forte do que imagina, e junto à todas essas pessoas que te amam e acreditam em ti, suas potências só tendem a crescer.

“Anything you want, you got it.
Anything you need, you got it.
Anything you all, you got it.”
Roy Orbison.

RESUMO

Os inibidores de bomba de prótons (IBPs) são fármacos inibidores eficazes da secreção ácida no estômago, correspondendo aos fármacos mais prescritos no mundo. Para o uso clínico, estão disponíveis seis tipos de IBPs: omeprazol; pantoprazol; esomeprazol, rabeprazol; dexlansoprazole e o lansoprazol. Sendo indicados para tratamento da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), úlcera péptica, úlceras associadas a *H. pylori*, úlceras associadas a AINEs, prevenção de recorrência de sangramento ocasionado de úlceras pépticas, dispepsia não ulcerosa prevenção de sangramento da mucosa induzido por estresse, gastrinoma e outras condições hipersecretórias. Com isso, o presente estudo se propôs a investigar os principais comprometimentos ocasionados pelo uso crônico do omeprazol. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada nas bases de dados eletrônicas Scielo e PUBMED. Foram utilizados os seguintes descritores: *Omeprazol*, *Omeprazol and Nutrientes*, *Omeprazol and Vitaminas* e *Omeprazol and Gastrina*, com recorte temporal a partir de 2013, sendo incluídos 6 estudos nesta revisão. Os resultados foram dispostos em três categorias: Comprometimento ósseo; alterações bioquímicas e alterações histológicas. Os resultados indicam que o uso crônico de IBPs pode aumentar a prevalência de fraturas ósseas e a desmineralização óssea do fêmur, foi verificado em ratos submetidos à administração de 300 µmol/Kg/dia, de acordo com o estudo de Yanagihara. Em relação às alterações bioquímicas, nos pacientes que faziam uso de IBPs notou-se que ocorreram alterações no perfil hematológico, lipídico e renal. Além disso, também foi verificado o aumento da fosfatase alcalina e do aspartato aminotransferase, os níveis de ferritina, cálcio e vitamina D3 estavam reduzidos, desencadeando distúrbios bioquímicos. Ademais, o uso de IBP por mais de três anos está relacionado com a redução dos níveis séricos de vitamina B12. Em relação às alterações histológicas, não foram relatadas grandes alterações, mas verificou-se que a relação entre as células G/D estava alterada. Por fim, nota-se a baixa quantidade de ensaios realizados e a sua padronização, dificultando saber propriamente os comprometimentos causados pelo uso crônico do IBPs, sendo necessário ensaios clínicos mais apurados e normalizados. Para assim, elucidar as alterações causadas pelo uso crônico de IBP a curto e a longo prazo.

Palavras-chave: inibidores de bomba de prótons; omeprazol; uso crônico.

ABSTRACT

Proton pump inhibitors (PPIs) are effective inhibitors of acid secretion in the stomach, corresponding to the most prescribed drug in the world. For clinical use, six types of IPBs are available: omeprazole; pantoprazole; esomeprazole, rabeprazole; dexlansoprazole and lansoprazole. Being indicated for the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD), peptic ulcer, ulcers associated with *H. pylori*, ulcers associated with NSAIDs, prevention of recurrence of bleeding caused by peptic ulcers, non-ulcer dyspepsia prevention of stress-induced mucosal bleeding, gastrinoma and other hypersecretory conditions. Therefore, the present study aimed to investigate the main impairments caused by the chronic use of omeprazole. This is an integrative literature review, carried out in the electronic databases Scielo and PUBMED. The following descriptors were used: Omeprazole, Omeprazole and Nutrients, Omeprazole and Vitamins and Omeprazole and Gastrina with a time frame from 2013, including 6 studies in this review. The results were arranged in three categories: Bone impairment; biochemical changes and histological changes. The results indicate that the chronic use of PPIs can increase the prevalence of bone fractures and bone demineralization of the femur, which was verified in rats submitted to the administration of 300 $\mu\text{mol/Kg/day}$, according to the study by Yanahagihara. Regarding biochemical alterations, in patients who used PPIs, it was noted that there were alterations in the hematological, lipid and renal profile. In addition, there was also an increase in alkaline phosphatase and aspartate aminotransferase, levels of ferritin, calcium and vitamin D3 were reduced, triggering biochemical disorders. Furthermore, the use of PPIs for more than three years is related to a reduction in serum levels of vitamin B12. Regarding histological changes, no major changes were reported, but it was found that the relationship between G/D cells was altered. Finally, the low number of tests carried out and their standardization are noted, making it difficult to know exactly the impairments caused by the chronic use of PPIs, requiring more accurate and standardized clinical trials. In order to elucidate the changes caused by the chronic use of PPIs in the short and long term.

Keywords: proton pump inhibitors; omeprazole; chronic use.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Regiões do estômago. Representação esquemática (HANSEN et al., 2019).	15
Figura 2 - Mecanismo da secreção de H ⁺ e Cl ⁻ por uma célula parietal ativada na mucosa gástrica. ATP, trifosfato de adenosina (KOEPPEN et al., 2018).	17
Figura 3 - A regulação neural da secreção gástrica ácida na fase gástrica é mediada pelo nervo vago. A estimulação que ocorre nas fases cefálica e oral (antes do alimento alcançar o estômago) resulta na estimulação das células parietais para secretar ácido e das células principais para secretar pepsinogênio. Desse modo, quando o alimento alcança o estômago, a digestão proteica é iniciada pela produção de hidrolisados de proteína, que estimulam ainda mais a secreção de gastrina pela mucosa do antro gástrico. Além disso, a distensão gástrica ativa um reflexo vagovagal que estimula ainda mais o ácido gástrico e a secreção de pepsinogênio (KOEPPEN et al., 2018).	18
Figura 4 - editada - Mecanismos envolvidos na secreção do ácido clorídrico pelas células parietais para o lúmen gástrico e principais fármacos antiulcerosos e antiácidos. Nota: H ₂ , M ₃ , CCKB: receptores ligados à proteína G envolvidos na secreção ácida; Gs: proteína G estimuladora; PLC: fosfolipase C; AMPc: adenosina monofosfato cíclico; [Ca] ²⁺ : cálcio intracelular. *Não mais comercializados. (GOMEZ et al., 2017).	20
Figura 5- Metodologia de seleção para estudos.....	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Adaptada - Características farmacocinéticas dos principais inibidores de bomba de prótons (GOMEZ et al., 2017).....	19
Tabela 2 - Quantidade de textos encontrados e pré-selecionados.	23
Tabela 3 - Características dos estudos incluídos na revisão.	26
Tabela 4 - Divisão dos artigos de acordo com os subtemas.	27
Tabela 5 - Densidade óssea.	29
Tabela 6 - Concentração sérica de cálcio.	29
Tabela 7 - Adaptada - Comparação de parâmetros hematológicos entre grupo de pacientes e grupo saudável (ALI et al., 2022).....	30
Tabela 8 - Adaptada -Comparação de parâmetros bioquímicos entre grupo de pacientes e grupo saudável (ALI et al., 2022).....	31
Tabela 9 - Níveis séricos de vitamina B12 de acordo com o tempo de uso de IBP na população estudada (MINDIOLA et al., 2017).	33
Tabela 10 - Níveis séricos de vitamina B12 de acordo com o tipo de IBP na população estudada (MINDIOLA et al., 2017).....	33
Tabela 11 - Tipos de IBPs e suas dosagens - produção própria.	34
Tabela 12- Contagem de células G, D e ECL no antro e corpo gástrico dos pacientes usuários crônicos de inibidor de bomba de prótons com ou sem infecção por HP (CAMILO et al., 2020).....	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINEs - Anti-inflamatórios não esteroidais.

AMPC - Monofosfato cíclico de adenosina.

ATP - Adenosina trifosfato.

B12 - Vitamina B12

CHCM - Concentração de hemoglobina corpuscular média.

Cl⁻ - Íon cloro.

Cm² - Centímetros quadrado.

CYPC19 - Citocromo P450 2C19.

dL -Decilitro.

DRGE - Doença do refluxo gastroesofágico.

ECL - Células enterocromafins.

EV - Endovenosa.

fl- Fentolítro.

g - Grama.

GERD - Gastroesophageal reflux disease –

H⁺ - Íon hidrogênio.

h - Horas.

H⁺-K⁺ ATPase - ATPase hidrogênio potássio.

HCL - Ácido clorídrico.

HCM - Hemoglobina corpuscular média.

HDL - Lipoproteína de alta densidade.

HP - Helicobacter pylori.

IBP - Inibidor de bomba de próton.

IBPs - Inibidores de bomba de prótons.

Kg - Quilogramas.

L - Litro.

LDL - Lipoproteína de baixa densidade.

mg -Miligrama.

mmoL - Milimole.

MPV - Volume plaquetário médio.

ng - Nanograma.

NSAIDs - Non-steroidal anti-inflammatory drugs - Anti-inflamatórios não esteroidais.

OMP - Omeprazol.

Pg - Picograma.

pH - Potencial hidrogeniônico.

PPIs - Proton pump inhibitors - Inibidores de bomba de prótons.

PUBMED - National Library of Medicine National Institutes of Health.

RBC - Contagem total de glóbulos vermelhos.

TGO-AST - Transaminase oxalacética - aspartato aminotransferase.

TGP-ALT - Transaminase pirúvica - Alanina aminotransferase.

U - Unidade.

VCM - Volume corpuscular médio.

VLDL - Lipoproteína de densidade muito baixa.

VO - Via oral.

μmol - Micromol por litro.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	13
2.	REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
2.1	Anatomia do estômago	15
2.2	Histologia do estômago	16
2.3	Fisiologia das células parietais	17
2.4	Inibidores de bomba de prótons.....	18
2.4.1	Mecanismo de ação	19
2.4.2	Indicações clínicas.....	20
2.4.3	Efeitos adversos.....	20
2.4.4	Interações medicamentosas	21
2.4.5	Uso crônico do omeprazol.....	21
3.	OBJETIVOS.....	22
4.	MÉTODOS.....	23
4.1	Estratégia de busca	23
4.2	Crterios de Inclusão e Exclusão	24
5.	RESULTADOS	25
6.	DISCUSSÕES	28
6.1	Uso de IBPs e o seu comprometimento ósseo.....	28
6.2	Uso de IBPs e suas alterações bioquímicas	29
6.3	Uso de IBPs e suas alterações histológicas	34
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	36
8.	REFERÊNCIAS	37

1. INTRODUÇÃO

O estômago é um órgão que compõe o sistema gastrointestinal, sendo a parte estendida do esôfago para o intestino delgado. Além de misturar os alimentos, ele atua como reservatório, sendo a digestão enzimática a sua principal função (MOORE et al., 2014). Quando se fala na digestão, temos a continuação da quebra dos carboidratos, pois tal processo foi iniciado na boca, além da digestão das proteínas e dos triglicerídeos, por meio da ação da pepsina. Ademais, apresenta funções exócrinas e endócrinas (JUNQUEIRA et al., 2017). Anatomicamente, o estômago tem capacidade de 1.000-1.500mL, sendo dividido em quatro partes: a cárdica, o corpo gástrico, o fundo gástrico e a parte pilórica (WASCHKE et al., 2018).

A secreção de suco gástrico representa, praticamente a capacidade de digestão, na qual, as principais funções do suco gástrico são exercer por fator intrínseco, pepsina, íons de hidrogênio, água e muco, secretadas por diferentes células contidas na mucosa gástrica. Logo, tais substâncias têm um papel importante no processo de digestão, absorção de nutrientes, proteção gástrica e regulação das funções secretoras e motoras do estômago (QUILICI et al., 2019).

Os inibidores de bomba de prótons são fármacos inibidores eficazes da secreção ácida no estômago, correspondendo ao fármaco mais prescrito no mundo. Para o uso clínico, estão disponíveis seis tipos de IBPs: omeprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol, de lansoprazole e lansoprazole. Sendo indicados para tratamento da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), úlcera péptica, úlceras associadas a *H. pylori*, úlceras associadas a AINEs, prevenção de recorrência de sangramento ocasionado de úlceras pépticas, dispepsia não ulcerosa prevenção de sangramento da mucosa induzido por estresse, gastrinoma e outras condições hipersecretórias (KATZUNG et al., 2023).

O mecanismo de ação dos IBPs ocorre com a inibição de forma irreversível a $H^+-K^+-ATPase$ (bomba de prótons), com a finalidade de reduzir tanto as secreções de ácido gástrico basal como a estimulada por alimentos. Dentro dos efeitos adversos, podemos encontrar cefaléia, diarreia, rash, tonturas, confusão mental, ginecomastia, sonolência, artralgias e mialgias (RITTER et al., 2020).

A ação dos IBPs aumenta o pH gástrico, que por sua vez, compromete a absorção de fármacos cuja biodisponibilidade depende da acidez gástrica (GOMEZ et al., 2017 e KATZUNG et al., 2023). Os principais fármacos afetados são: digoxina, cetoconazol, itraconazol e atazanavir. Além disso, o omeprazol pode inibir o metabolismo da varfarina, do

diazepam, do clopidogrel e da fenitoína. Em relação ao clopidogrel, os IBPs apresentam uma interação adversa potencialmente importante, pois o clopidogrel é um pró fármaco que necessita da isoenzima hepática CYP2C19, que também participa da metabolização dos IBPs, com isso, reduz a ativação do clopidogrel (KATZUNG et al., 2023).

No presente estudo, foi realizada uma revisão integrativa sobre as complicações ocasionadas pelo uso crônico do omeprazol, além de identificar as principais interações medicamentosas com o omeprazol, buscando abordar também as interações medicamentosas ocasionadas pelo seu uso. A revisão integrativa é uma ampla abordagem metodológica, que proporciona a produção de conhecimento e sua aplicabilidade (SOUZA et al., 2018). Para a elaboração dessa pesquisa foram seguidas cinco etapas, iniciou-se pela elaboração da pergunta norteadora “Quais são as consequências ocasionadas pelo uso crônico de omeprazol?”. Seguida pela busca das literaturas, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados e a apresentação da revisão integrativa.

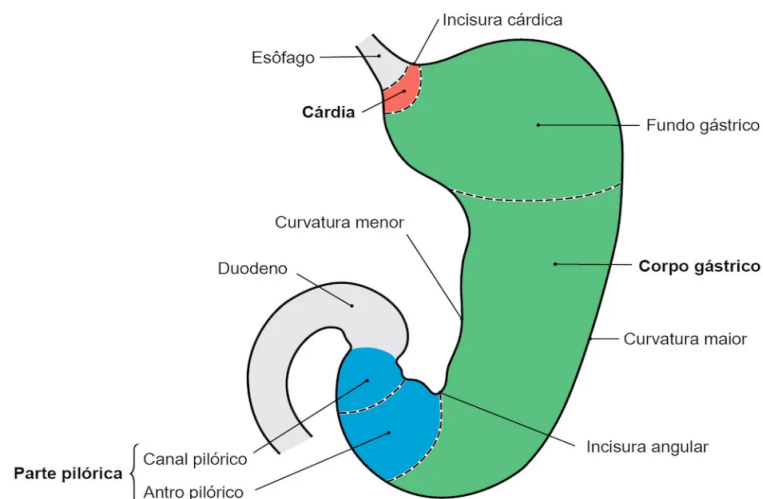
2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Anatomia do estômago

O estômago é um órgão que tem como funções a digestão parcial dos alimentos e secreção de enzimas e hormônios, ou seja, apresenta funções exócrinas e endócrinas. (JUNQUEIRA et al., 2017). Possui um volume de 50mL, mas quando distendido pode apresentar um volume de até 1.500mL (GARTNER et al., 2022). Sua forma e seu tamanho podem variar de acordo com o biotipo, além disso, pode mudar até no mesmo indivíduo, seja durante a respiração, com a movimentação do diafragma, ou até mesmo antes e depois de uma refeição, ocorrendo a distensão do órgão. Em decúbito dorsal, o estômago costuma estar localizado nos quadrantes superiores direito e esquerdo ou no epigástrio (MOORE et al., 2014).

O estômago é dividido em quatro partes, são elas: cárdia, fundo gástrico, corpo gástrico e parte pilórica (PAWLINA et al., 2021). Além disso, ele apresenta duas curvaturas, sendo uma a curvatura menor e a outra a maior Figura 1. A luz do estômago é coberta por uma camada de muco, que tem como função proteger contra a agressão do ácido gástrico. (MOORE et al., 2014). Quando não está distendido, apresenta pregas longitudinais proeminentes, designadas como pregas gástricas. Sua irrigação sanguínea resulta do tronco celíaco (HANSEN et al., 2019).

Figura 1 - Regiões do estômago. Representação esquemática (HANSEN et al., 2019).



2.2 Histologia do estômago

As camadas do estômago são constituídas pela mucosa, seguida pela submucosa depois as camadas musculares, e por fim, uma membrana serosa delgada (JUNQUEIRA et al., 2017). As células epiteliais que constituem a mucosa se estendem, formando glândulas gástricas, na qual formam canais chamados criptas gástricas (TORTORA et al., 2016). Como citado, anatomicamente, o estômago pode ser dividido em quatro regiões, histologicamente, ele é dividido em três regiões: região cárdica, região pilórica e a região fúndica (PAWLINA et al., 2021).

Na transição do esôfago para o estômago, observa-se uma transição brusca. O revestimento da superfície do estômago é formado por epitélio simples colunar, composto por células colunares secretoras de muco. A superfície da mucosa apresenta fossetas gástricas, que são pequenos orifícios que se abrem glândulas em camadas mais profundas da mucosa. A profundidade varia, pois são curtas na região da cárdia e do corpo e longas no antro pilórico (ABRAHAMSOHN et al., 2016).

No fundo e no corpo, estão preenchidas por glândulas tubulares, essas glândulas contêm três diferentes regiões: o istmo, o colo e a base (JUNQUEIRA et al., 2017).

As glândulas gástricas são constituídas por três tipos de glândulas exócrinas: as células principais gástricas, as células parietais e as células mucosas do colo, em que secretam pepsinogênio e lipase; fator intrínseco e ácido clorídrico; muco, respectivamente (TORTORA et al., 2016).

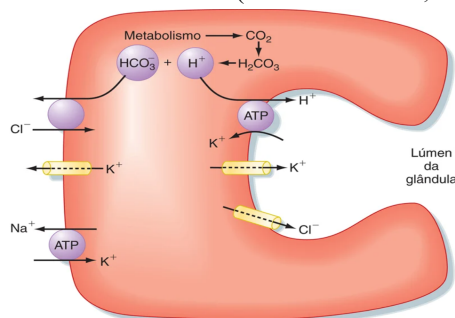
As células parietais são estimuladas com vários mecanismos, o estímulo parassimpático, através das terminações nervosas colinérgicas, a histamina e pela gastrina. A gastrina estimula a produção de ácido gástrico e efeito trófico na mucosa gástrica (JUNQUEIRA et al., 2017). Essas células possuem três tipos de receptores de membrana importantes para a secreção de HCl: os receptores de histamina H₂, os receptores de gastrina e os receptores de acetilcolina M₃. Ademais, essas células secretam o fator intrínseco, importante para a absorção da vitamina B₁₂. Já as células principais são predominantes na região basal das glândulas gástricas, secretam lipase e pepsinogênio que é convertido em pepsina. As células enteroendócrinas secretam diversos hormônios, no corpo do estômago a serotonina e a grelina, no antro a gastrina (PAWLINA et al., 2021).

2.3 Fisiologia das células parietais

A principal função do estômago é a secreção de enzimas digestivas e ácido clorídrico, além de secretar muco (ABRAHAMSOHN et al., 2016).

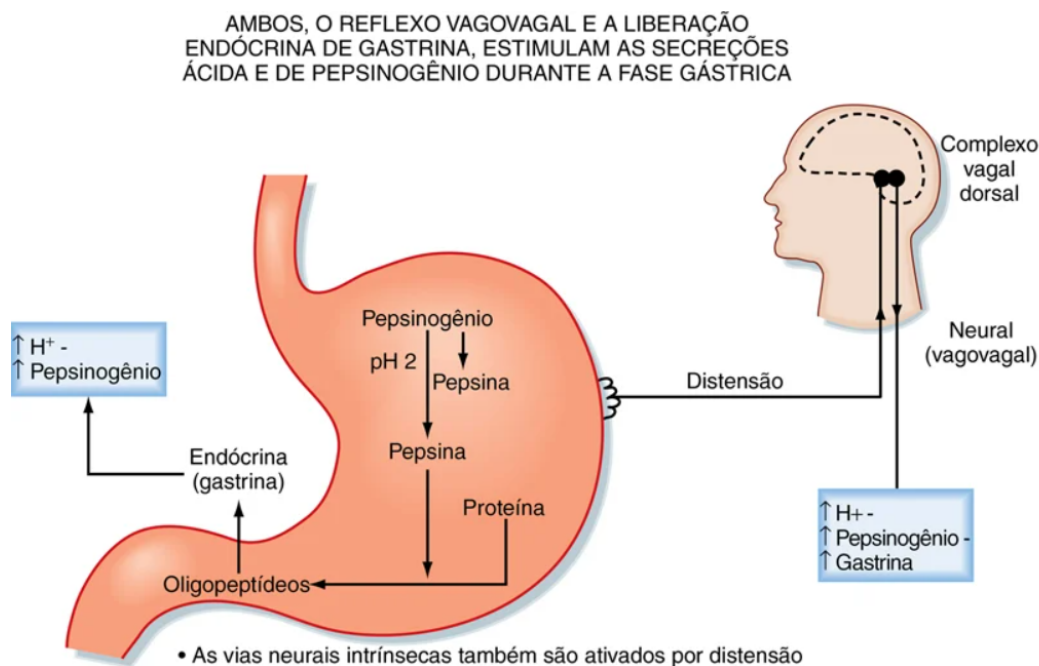
Para a formação do ácido clorídrico, inicialmente temos: anidrase carbônica transforma água e dióxido de carbono em ácido carbônico, após isso, esse ácido se dissocia e forma íon hidrogênio e íon bicarbonato. Esse bicarbonato sai da célula por troca do íon cloreto e o íon de hidrogênio sai da célula por troca do íon potássio, tal processo tem como produto final o ácido clorídrico (TORTORA et al., 2016). Esse processo de troca dos íons hidrogênio e dos íons potássio ocorre pela bomba H^+-K^+ ATPase (KOEPPEN et al., 2018).

Figura 2 - Mecanismo da secreção de H^+ e Cl^- por uma célula parietal ativada na mucosa gástrica. ATP, trifosfato de adenosina (KOEPPEN et al., 2018).



A regulação da secreção gástrica ocorre por alguns mecanismos: a inervação parassimpática do nervo vago, estimulando a secreção gástrica de H^+ , as fibras eferentes extrínsecas, as células enterocromafins secretando histamina e as células G que secretam gastrina. Além disso, a estimulação vagal causa a secreção de muco, fator intrínseco, bicarbonato e pepsinogênio. Por fim, existe um mecanismo de retroalimentação negativo, induzido quando a região do antro está ácida. Quando apresenta o pH abaixo de 3, as células D secretam somatostatina, que reduz a liberação de gastrina pelas células G, reduzindo assim a secreção de ácido gástrico (KOEPPEN et al., 2018 e BARRET, et al., 2014).

Figura 3 - A regulação neural da secreção gástrica ácida na fase gástrica é mediada pelo nervo vago. A estimulação que ocorre nas fases cefálica e oral (antes do alimento alcançar o estômago) resulta na estimulação das células parietais para secretar ácido e das células principais para secretar pepsinogênio. Desse modo, quando o alimento alcança o estômago, a digestão proteica é iniciada pela produção de hidrolisados de proteína, que estimulam ainda mais a secreção de gastrina pela mucosa do antro gástrico. Além disso, a distensão gástrica ativa um reflexo vagovagal que estimula ainda mais o ácido gástrico e a secreção de pepsinogênio (KOEPPEN et al., 2018).



A secreção de fator intrínseco também ocorre pelas células parietais, sendo necessário para a absorção de vitamina B12 (BARRET, et al., 2014).

2.4 Inibidores de bomba de prótons

Os IBPs foram introduzidos na década de 1980, com a finalidade de inibir a secreção, assumindo a função para tratamento dos distúrbios pépticos. Atualmente, estão entre os fármacos mais prescritos no mundo, devido a sua eficácia e segurança (KATZUNG. et al., 2023). Cerca de 10% da população faz uso de algum tipo de IBP (WALDUM. et al., 2019 apud CAMILO et al., 2020).

Eles atuam inibindo a secreção gástrica tanto no jejum, quanto estimulada pela alimentação, pois ocorre o bloqueio da etapa final do processo secretor de ácido $H^+-K^+-ATPase$ (bomba de prótons) (KATZUNG. et al., 2023), na qual inibe cerca de 85-95% da secreção ácida. Para o uso clínico, estão disponíveis seis tipos de IPBs: omeprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol, dexlansoprazole e o lansoprazol, na qual variam a apresentação, via de administração, dose média administrada, biodisponibilidade e a meia-vida, conforme da Tabela 1 (GOMEZ et al., 2017).

Tabela 1 - Adaptada - Características farmacocinéticas dos principais inibidores de bomba de prótons (GOMEZ et al., 2017).

IBP	Omeprazol	Pantoprazol	Esomeprazol	Rabeprazol	Lanzoprazol
Apresentação	VO e EV	VO e EV	VO e EV	VO	VO
Via de administração	Cápsula: 10, 20 e 40 mg. Ampola: 40mg	Comprimidos revestidos: 20 e 40mg. Ampola de 40mg	Comprimidos revestidos: 20 e 40mg. Ampola de 40mg	Comprimidos revestidos: 10 e 20mg	Cápsulas 15 e 30mg
Dose média administrada	20-30mg, 1x/dia.	40mg, 1x/dia	20-40mg, 1x/dia	20mg, 1x/dia	15-30, 1x/dia
Biodisponibilidade (%)	30 a 40% uso crônico 65%	77%	65% dose única. 90% doses múltiplas	50% se dose única	80-90% se jejum
Meia-vida (h)	0,5-2	1	1-1,5	1-2	2

2.4.1 Mecanismo de ação

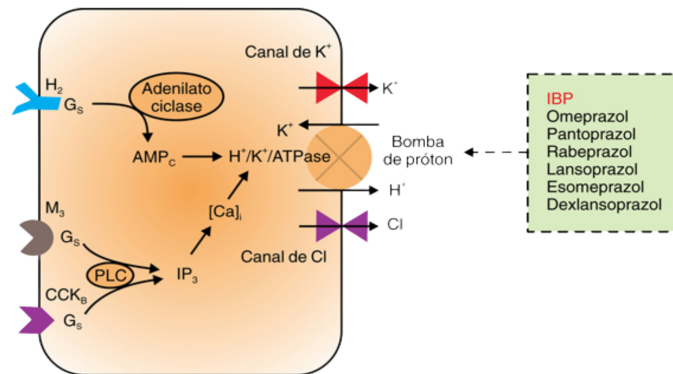
São pró-fármacos ativados em pH ácido, com o uso crônico, a sua biodisponibilidade é aumentada, pois a inibição ácida protege contra a ativação gástrica. Os inibidores de bomba de prótons atuam bloqueando de forma irreversível a $K^+ H^+ ATPase$, ou seja, a bomba de prótons. Apesar dos IBPs apresentarem uma meia-vida curta, que varia de 0,5-2h, eles possibilitam uma supressão ácida prolongada, cerca de 24-48 horas, porque é o tempo necessário para que haja a síntese de uma nova bomba de prótons (HILAL et al., 2015 e BRUTON et al., 2018).

Para que ocorra a ativação do fármaco, os canalículos das células parietais devem estar com o pH baixo (HILAL et al., 2015). Isso corrobora sua maior eficácia quando administrado 30 minutos antes das refeições ou em jejum. Logo, se administrado junto das refeições sua biodisponibilidade é reduzida discretamente (GOMEZ et al., 2017). Além disso, a quantidade de $H^+-K^+-ATPase$ aumenta com o jejum (BRUTON et al., 2018). A secreção ácida máxima é verificada em torno de 2 a 5 dias após o início do tratamento, pois a inibição das células parietais não são todas ao mesmo tempo (GOMEZ et al., 2017).

No canalículo de secreção ácida das células parietais, o pró-fármaco se acumula, sendo ativado pela formação de sulfenamida tetraciclina que é catalisada por prótons, isso impende com que o mesmo se difunde pela membrana canalicular. O IBP ativado, liga-se com grupos

de sulfidrila de cisteína, inibindo de forma irreversível a $K^+H^+-ATPase$ (HILAL et al., 2015). Sua metabolização ocorre no fígado pelas enzimas CYP2C19 e CYP3A4, sendo excretado por via renal (GOMEZ et al., 2017).

Figura 4 - editada - Mecanismos envolvidos na secreção do ácido clorídrico pelas células parietais para o lúmen gástrico e principais fármacos antiulcerosos e antiácidos. Nota: H₂, M₃, CCKB: receptores ligados à proteína G envolvidos na secreção ácida; G_s: proteína G estimuladora; PLC: fosfolipase C; AMPc: adenosina monofosfato cíclico; [Ca]_i: cálcio intracelular. *Não mais comercializados. (GOMEZ et al., 2017).



2.4.2 Indicações clínicas

Os IBPs são fármacos indicados nas seguintes situações: doença do refluxo gastroesofágico; doença ulcerosa péptica; úlceras associadas ao *H. pylori*; úlceras associadas ao uso de AINE; prevenção da recorrência de sangramento das úlceras pépticas; dispepsia não ulcerosa; prevenção do sangramento da mucosa relacionado com estresse; gastrinoma e outros distúrbios de hipersecreção (KATZUNG. et al., 2023). Além de Indicações para esofagite eosinofílica; insuficiência pancreática exócrina e síndrome de Zollinger-Ellison (GOMEZ et al., 2017).

2.4.3 Efeitos adversos

Os efeitos adversos dos IBPs são incomuns, tendo em vista que estes são bem tolerados. Os mais comuns são náuseas, dor abdominal, cefaleia, flatulência, diarreia e constipação, já os menos frequentes são miopatias agudas, artralgas, osteoporose e fraturas ósseas, exantemas cutâneos, hipomagnesemia, infecções entéricas, pólipos gástricos, nefrite intersticial e pneumonia (GOMEZ et al., 2017).

Outra causa é a hipergastrinemia, que pode causar a hipersecreção de rebote, ou seja, o aumento da produção ácida quando o uso de IBP é interrompido. Com o aumento do pH gástrico e a redução da liberação do fator intrínseco, importante para a absorção da vitamina B12

(GOMEZ et al., 2017). O seu uso pode aumentar o risco de eventos cardiovasculares (WHALEN et al., 2016).

2.4.4 Interações medicamentosas

De modo geral, os inibidores de bomba de prótons inibem o metabolismo da carbamazepina, do diazepam, da varfarina e da fenitoína, sendo necessário a monitorização desses fármacos em relação aos efeitos adversos graves. Além disso, devido a alteração do pH gástrico, a digoxina, a cetamina e o nifedipina sofrem aumento da sua absorção. Também ocorre uma redução na excreção de fenitoína, de imipramina, metotrexato e teofilina, ocasionada principalmente pelo omeprazol, já que apresenta maior metabolização pela enzima CYP2C19 (GOMEZ et al., 2017). Ademais, o omeprazol diminui a atividade do clopidogrel (WHALEN et al., 2016).

2.4.5 Uso crônico do omeprazol

Há evidência de que o tratamento crônico com IBPs cause a redução da biodisponibilidade da vitamina B12. Foi verificado em um estudo de coorte com pacientes idosos em uso de IBP o aumento de risco para qualquer demência, associados à deficiência da vitamina B12 (GOMEZ et al., 2017). Além disso, a perda da acidez gástrica afeta a biodisponibilidade de alguns medicamentos, como o cetoconazol, sais de ferro. É importante citar a relação do seu uso prolongado com o aumento do risco de fraturas ósseas e maior suscetibilidade a certas infecções, bem como o potencial para promover o crescimento de tumores no estômago (BRUTON et al., 2018 e WHALEN et al., 2016). A hipersecreção ácida rebote é um efeito causado quando ocorre a interrupção após um tratamento prolongado (BRUTON et al., 2018).

3. OBJETIVOS

a. Objetivo geral

Analisar as possíveis complicações na saúde devido ao uso crônico de omeprazol.

b. Objetivos Específicos

- Citar as principais indicações para o uso do omeprazol.
- Revisar o mecanismo de ação do omeprazol.
- Verificar as principais interações medicamentosas com o omeprazol.
- Avaliar os efeitos causados pelo uso do omeprazol a curto e a longo prazo.

4. MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com a finalidade de sintetizar os resultados de uma pesquisa sobre determinado tema, de forma sistemática e bem definida

Foram seguidas algumas etapas para a elaboração: pergunta norteadora, busca dos materiais, análise crítica dos estudos, coleta de dados, análise e interpretação dos dados.

Na primeira etapa, foi definida a questão norteadora “Quais são as consequências ocasionadas pelo uso crônico de omeprazol?”. Já na segunda etapa, foi realizada uma pesquisa através das bases de dados SciELO e PubMed, utilizando os descritores que serão citados logo à frente. Após a seleção das literaturas, nessa terceira etapa foi feita a leitura total dos artigos e a coleta de dados. Na quarta etapa foi feita uma análise crítica dos estudos incluídos. Por fim, na quinta etapa foi feita a discussão dos resultados e adicionados no trabalho. Os resultados obtidos na pesquisa encontram-se de forma sistemática e bem definida, com a finalidade de sintetizar os resultados da pesquisa.

4.1 Estratégia de busca

A busca por material iniciou no dia 16 de janeiro de 2023, através das seguintes bases de dados SciELO e PubMed, sendo finalizadas no dia 05 de fevereiro de 2023. Foram utilizados os seguintes descritores: Omeprazol, Gastrina, Vitaminas e Nutrientes. Utilizou-se termos e operadores booleanos como estratégia na pesquisa: Omeprazol AND Nutrientes, Omeprazol AND Vitaminas, Omeprazol AND Gastrina e Omeprazol, de acordo com a Tabela 2.

Tabela 2 - Quantidade de textos encontrados e pré-selecionados.

DESCRIPTOR USANDO NAS BASES DE DADOS SELECIONADOS	TOTAL DE TEXTOS ENCONTRADOS	TOTAL DE TEXTOS PRÉ-SELECIONADOS
Omeprazol	13.712	19
Omeprazol AND Nutrientes	60	0
Omeprazol AND Vitaminas	198	4
Omeprazol AND Gastrina	924	2

4.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

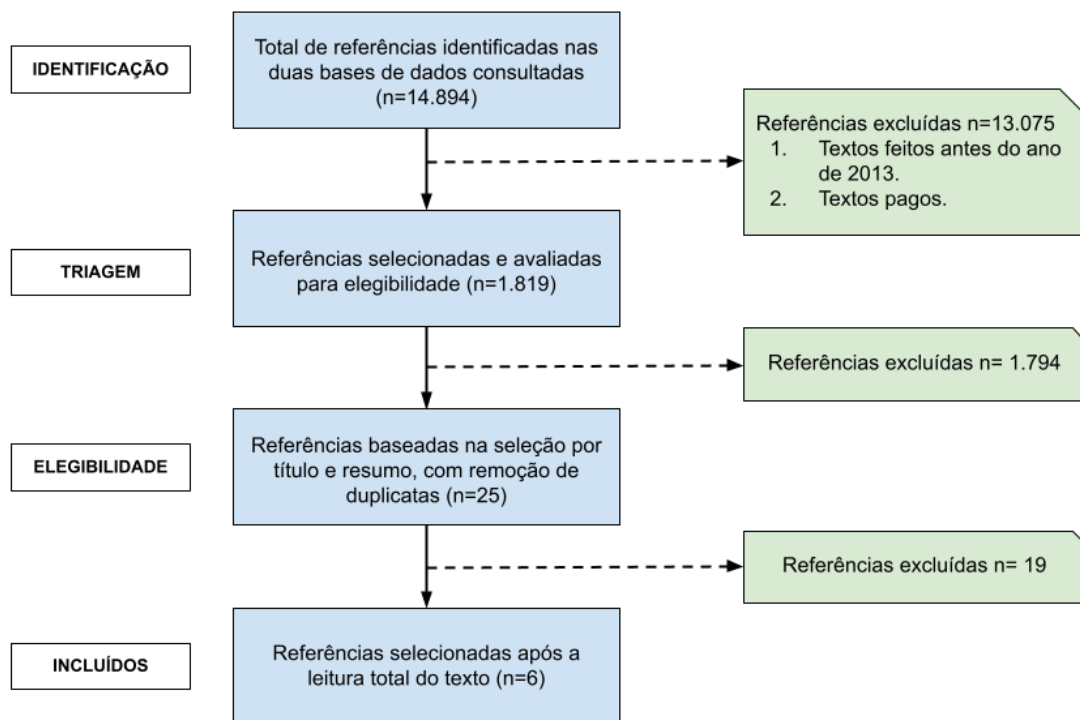
Como critérios de inclusão, foram considerados publicações com os termos supracitados, nos idiomas português, inglês e espanhol, publicações a partir de 2013 a 2023, artigos, dissertações, monografias, diretrizes, ensaios clínicos, pesquisa de estudo controle, casos clínicos, que fossem disponibilizadas nas bases de dados que foram utilizadas. Os critérios de exclusão foram: artigos pagos; artigos incompletos; capítulos de livro; artigos repetidos.

5. RESULTADOS

5.1 Seleção de estudos

Inicialmente, foram encontradas 14.894 referências em duas plataformas: 148 na SciELO e 14.746 no PubMed. Após isso, foram excluídas publicações antes de 2013 e os que eram pagos restando um total de 1.819 publicações. Por fim, foram verificados os títulos e resumos, na qual 25 publicações foram selecionadas para leitura. Após isso, 6 artigos foram selecionados para compor a pesquisa.

Figura 5- Metodologia de seleção para estudos.



5.2 Caracterização dos estudos selecionados

Tabela 3 - Características dos estudos incluídos na revisão.

TÍTULO	PRIMEIRO AUTOR	ANO	LOCAL	PERIÓDICO	OBJETIVO	TIPO DE ESTUDO
Inappropriate use of proton-pump inhibitors and fragility fracture risk. A preliminary study	Vera Rodríguez S.	2015	Espanha	Ver Osteoporos Metab	Conhecer a associação do consumo de IBP com o maior risco de fratura por fragilidade entre seus usuários.	Estudo observacional, transversal, aberto, descritivo.
Efeitos da administração em longo prazo do omeprazol sobre a densidade mineral óssea e as propriedades mecânicas do osso.	Gabriela Rezende Yanagihara	2015	Brasil	Rev bras ortop	Analisar as propriedades mecânicas e a densidade mineral óssea (DMO) de ratos submetidos ao uso de omeprazol em longo prazo.	Experimental em modelo animal
Long-Term Use of Omeprazole: Effect on Haematological and Biochemical Parameters	Hadeel S. Al Ali	2022	Iraque	Acta Med Indones - Indones J Intern Med	Avaliar efeitos adversos do omeprazol em certos parâmetros hematológicos e bioquímicos em pacientes que estiveram em tratamento durante 1 ano ou mais.	Estudo comparativo transversal
Association of Vitamin B12 deficiency with long-term PPIs use: A cohort study	Hassan Mumtaz	2022	Paquistão	Annals of Medicine and Surgery	Avaliar a prevalência e associação da deficiência de vitamina B12 em pacientes em uso de IBPs.	Análise de coorte de centro único
Vitamin B12 Deficiency Associated with Consumption of Proton Pump Inhibitors	Adán Lúquez Mindiola	2017	Colômbia	Rev Colomb Gastroenterol	Determinar os níveis séricos de vitamina B12 em doentes tratados com IBP, e descrever os níveis de acordo com o tipo de IBP, o tempo de utilizado, dose, idade e sexo.	Estudo transversal
"Uso crônico de inibidores de bomba de prótons e a quantidade de células G, D e ECL no estômago".	Silvia Maria Perrone Camilo	2020	Brasil	ABCD Arq Bras Cir Dig	Analisar o número de células produtoras de gastrina, de somatostatina e de histamina em pacientes que usam IBP cronicamente com ou sem infecção por <i>H. pylori</i>	Estudo retrospectivo

Os trabalhos foram separados de acordo com os subtemas abordados, com isso, tivemos a divisão demonstrada na Tabela 4.

Tabela 4 - Divisão dos artigos de acordo com os subtemas.

COMPROMETIMENTO ÓSSEO	ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS	ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS
Inappropriate use of proton-pump inhibitors and fragility fracture risk. A preliminary study	Long-Term Use of Omeprazole: Effect on Haematological and Biochemical Parameters	"Uso crônico de inibidores de bomba de prótons e a quantidade de células G, D e ECL no estômago"
Efeitos da administração em longo prazo do omeprazol sobre a densidade mineral óssea e as propriedades mecânicas do osso.	Association of Vitamin B12 deficiency with long-term PPIs use: A cohort study	
	Vitamin B12 Deficiency Associated with Consumption of Proton Pump Inhibitors	

6. DISCUSSÕES

6.1 Uso de IBPs e o seu comprometimento ósseo

Para este subtema foram utilizados dois trabalhos, o com título “Inappropriate use of proton-pump inhibitors and fragility fracture risk. “A preliminary study” e o “Efeitos da administração em longo prazo do omeprazol sobre a densidade mineral óssea e as propriedades mecânicas do osso”, que serão avaliados respectivamente.

Neste trabalho, foi realizado um estudo observacional, transversal, aberto e descritivo, acerca da ligação do uso de IBPs com o risco de fraturas. Foram 411 pacientes entrevistados em ambulatorios, emergências, unidades básicas de saúde e alguns em enfermarias de hospitais. Verificou-se que 54,1% dos entrevistados faziam uso de algum tipo de IBP, apresentando uma idade média de $63,3 \pm 13,7$. Os participantes que no momento da pesquisa faziam uso de IBPs apresentaram maior prevalência de fraturas por fragilidade (12,6%) quando comparados aos que não faziam uso (2,6%). Observa-se que dos 223 participantes que fizeram uso de IBPs, 28 (12,6%) tiveram fraturas, sendo 14 com fraturas vertebrais, 6 não vertebrais e 7 no quadril (RODRÍGUEZ S. et al., 2015).

Logo, verifica-se que esse estudo necessitava de uma abordagem mais detalhada, avaliar o tempo de uso de IBPs e correlacionar a quanto tempo teve a fratura e a quanto tempo fazia uso do IBP quanto teve a fratura. Além de avaliar as comorbidades e uso de outras medicações que podem influenciar no aumento do risco de fratura óssea, além do estilo de vida dos participantes.

Neste estudo, buscou-se analisar as propriedades mecânicas e mineral óssea de ratos submetidos ao uso prolongado de omeprazol, por meio de um estudo experimental em modelo animal. O experimento foi feito com cinquenta ratos Wistar, sendo divididos em cinco grupos, o OMP300 com uso de 300 $\mu\text{mol/Kg/dia}$, o OMP200 com 200 $\mu\text{mol/Kg/dia}$, o OMP40 com 40 $\mu\text{mol/Kg/dia}$, o OMP10 com 10 $\mu\text{mol/Kg/dia}$ e Cont sendo o grupo controle. A administração do medicamento foi durante 90 dias seguidos. Após a eutanásia, foi realizado a densitometria óssea, as propriedades mecânicas dos fêmures dissecados e a dosagem de cálcio sérico. A densidade óssea foi analisada por um densiômetro de dupla emissão de raios X para pequenos animais, modelo DPX-Alpha, Lunar. A densidade óssea do grupo OMP300 foi menor do que a do grupo Cont, já com os outros grupos (OMP200, OMP40, OMP10) não houve diferença quando comparados ao grupo Controle, conforme tabela 5. Em relação aos resultados de força máxima e a rigidez dos fêmures, não houve diferença do grupo Cont com os demais. Para a concentração sérica de cálcio o grupo OMP300 foi menor em relação ao grupo Cont,

mas não houve diferença na comparação dos outros grupos (OMP200, OMP40 e OMP10) com o grupo Cont, conforme tabela 6. Logo, observa-se que o uso a longo prazo de IBPs não alterou as propriedades mecânicas de fêmur de ratos adultos. Contudo, notou-se a desmineralização óssea do fêmur dos ratos submetidos à administração de 300 $\mu\text{mol/Kg/dia}$ de omeprazol, o que pode aumentar uma predisposição para fraturas ósseas (YANAGIHARA et al., 2014). Sendo necessário a realização de estudos semelhantes para confirmar tais resultados.

Tabela 5 - Densidade óssea.

Grupo	Densidade (g/cm²)
OMP10	0,21 $\pm$ 0,016
OMP40	0,21 $\pm$ 0,015
OMP200	0,21 $\pm$ 0,019
OMP300	0,20 $\pm$ 0,008
Cont	0,22 $\pm$ 0,107

Tabela 6 - Concentração sérica de cálcio.

Grupo	Densidade (mmol/L)
OMP10	5,41 $\pm$ 0,26
OMP40	5,40 $\pm$ 0,25
OMP200	5,37 $\pm$ 0,26
OMP300	5,03 $\pm$ 0,39
Cont	5,39 $\pm$ 0,35

6.2 Uso de IBPs e suas alterações bioquímicas

Para esse subtema, foi feito uso de três trabalhos, o primeiro foi o com título “Long-Term Use of Omeprazole: Effect on Haematological and Biochemical Parameters”, depois o “Association of Vitamina B12 deficiency with long-term PPIS use: A cohort study, e por último o trabalho Vitamin B12 Deficiency Associated with Consumption of Proton Pump Inhibitors.

Trabalho realizado por meio de um estudo comparativo transversal, com noventa participantes, com o objetivo de avaliar os efeitos adversos do omeprazol a certos parâmetros hematológicos e bioquímicos em pacientes que fizeram uso durante um ano ou mais.

Inicialmente foi dividido em dois grupos, um com quarenta participantes que faziam uso de 40mg/dia de omeprazol e outro grupo com cinquenta participantes saudáveis que não faziam uso de medicações. Posteriormente, foi feita a coleta de sangue para avaliar o perfil hematológico e bioquímico. Observou-se nas análises estatísticas que não foram encontradas variações em contagem de neutrófilos, monócitos, linfócitos, contagem de plaquetas e volume plaquetário médio (MPV) entre o grupo de doentes e grupo saudável. Em relação aos parâmetros bioquímicos, foi descoberto que o uso prolongado de omeprazol poderia exercer variações em certos parâmetros. Verificou-se as seguintes alterações nos participantes que faziam uso de omeprazol: redução significativa em contagem de glóbulos vermelhos e hemoglobina, alterações no VCM, HCM e CHCM, elevação nos níveis totais de colesterol, de triglicerídeos, LDL e VLDL, de acordo com as tabelas 7 e 8. Já no HDL não houve diferença ($p>0.05$), conforme tabela 8. Provavelmente, estes pacientes tenham desenvolvido anemia por carência de ferro, pois o omeprazol pode suprimir a secreção de ácido gástrico, inibindo a absorção de ferro. Também foi verificado o aumento da fosfatase alcalina e da TGO-AST em usuários de omeprazol comparado ao grupo saudável. Além disso, não houve alteração significativa em níveis de TGP-ALT entre os dois grupos. Nos parâmetros da função renal, o valor de creatinina e ureia estavam aumentados em pacientes que faziam uso de omeprazol. Os níveis de ferritina, de cálcio e de vitamina D3 estavam baixos neste mesmo grupo. Não foram notadas alterações significativas nos níveis de bilirrubina total, direta e indireta.

Tabela 7 - Adaptada - Comparação de parâmetros hematológicos entre grupo de pacientes e grupo saudável (ALI et al., 2022).

Parâmetros	Grupo de pacientes (N=40)	Grupo saudável (N=50)	P-valor
Leucócitos ($\times 10^9/L$)	7,86 $\pm$ 2,67	8,96 $\pm$ 2,79	NS
Neutrófilos (%)	57,04 $\pm$ 12,84	52,53 $\pm$ 13,61	NS
Monócitos (%)	9,11 $\pm$ 1,76	8,83 $\pm$ 2,34	NS
Linfócitos (%)	33,39 $\pm$ 11,57	37,23 $\pm$ 12,08	NS
RBCs ($\times 10^{12}/L$)	4,15 $\pm$ 0,76	4,55 $\pm$ 0,92	<0,001
Hemoglobina (g/dL)	10,13 $\pm$ 1,95	12,38 $\pm$ 1,72	<0,001
VCM (fl)	78,71 $\pm$ 10,29	85,83 $\pm$ 12,75	<0,001
HCM (pg)	24,39 $\pm$ 2,80	27,32 $\pm$ 2,48	<0,001
CHCM (g/dL)	30,79 $\pm$ 2,90	31,98 $\pm$ 1,70	<0,001

Plaquetas (*10 ⁹ /L)	304,40±70,74	272,90±83,67	NS
MPV (fl)	9,27±1,30	8,98±1,27	NS

Tabela 8 - Adaptada -Comparação de parâmetros bioquímicos entre grupo de pacientes e grupo saudável (ALI et al., 2022).

Parâmetros	Grupo de pacientes (N=40)	Grupo saudável (N=50)	P-valor
Colesterol (mg/dL)	225,45±23,48	182,69±39,15	<0,001
Triglicerídeos (mg/dL)	215,46±35,98	158,81±48,16	<0,001
HDL (mg/dL)	46,10±14,73	50,57±19,05	NS
LDL (mg/dL)	152,60±34,82	120,92±24,46	<0,01
VLDL (mg/dL)	47,96±14,73	33,20±8,62	<0,01
Fosfatase alcalina (U/L)	87,23±8,37	72,47±15,89	<0,001
TGP-ALT (U/L)	27,62±14,76	23,54±26,87	NS
TGO-AST (U/L)	23,32±4,74	14,73±6,29	<0,01
Ferritina (mg/dL)	18,19±16,19	69,85±53,70	<0,0001
Creatinina (mg/dL)	1,39±0,45	0,78±0,25	<0,001
Uréia (mg/dL)	45,75±14,22	26,27±14,77	<0,0001
Vitamina D3 (ng/dL)	17,30±11,14	25,02±13,47	<0,01
Cálcio sérico (mg/dL)	7,81±0,86	9,30±1,78	<0,001
Bilirrubina total (mg/dL)	1,23±1,17	0,89±0,32	NS
Bilirrubina direta (mg/dL)	0,35±1,00	0,26±0,83	NS
Bilirrubina indireta (mg/dL)	0,47±0,23	0,45±1,62	NS

Em síntese, foi verificado que o uso prolongado de omeprazol pode causar efeito adverso no perfil hematológico, principalmente nas hemácias, resultando no desenvolvimento

de anemia. Ademais, pode prejudicar a absorção de vitaminas e minerais, desencadeando distúrbios bioquímicos (ALI et al., 2022).

Necessário avaliar comorbidades e uso de outras medicações que poderiam interferir nos parâmetros hematológicos e bioquímicos.

Estudo realizado em Islamabad, no Paquistão, com 1.225 participantes. Com objetivo de avaliar a prevalência e associação da deficiência de vitamina B12 em pacientes que fazem uso de IBPs. Pacientes que tinham alguma patologia, estilo de vida ou uso de medicamentos que alterem os níveis séricos de vitamina B12 eram excluídos da pesquisa. Do total de participantes, 675 (55,10%) são homens e 550 (54,9%) são mulheres. Os 675 homens e 53 mulheres apresentavam níveis de 10-100ng/mL de vitamina B12 e 497 mulheres com níveis de 101-200ng/mg. Dos participantes, 561 participantes (45,8%) estavam em uso de IBP por mais de 2,6 anos, e 664 participantes (54,2) estavam em uso por 1-2,5 anos.

Após a administração intramuscular de cianocobalamina em dias alternados por 2 semanas, seguida por via oral 3 vezes por dia de quatro a oito semanas. Obtiveram os seguintes resultados: 599 homens (88,74%) afirmaram que seus níveis de vitamina B12 subiram entre 450-625ng/mL, enquanto 76 homens (11,26%) e 550 mulheres (44,89%) estavam entre 626-900ng/mL.

A deficiência de vitamina B12 é 0,5 vezes mais provável em pacientes que fazem uso de IBPs. Além de ocorrer 10,3 vezes em homens que tomam IBP regularmente. O uso prolongado de IBPs está associado ao aumento do risco de deficiência da vitamina B12, principalmente em homens de 12 e 40 anos (MUMTAZ et al., 2022).

Estudo não é fidedigno pois não avalia após um tempo se houve alteração dos níveis séricos de vitamina B12. Ou seja, só foi realizada a comparação inicial e pós tratamento suplementar. Também deveria ter excluído participantes que faziam uso de outros medicamentos que comprometem a absorção da vitamina B12 como o metotrexato.

Trata-se de um estudo transversal, com o objetivo de determinar os níveis séricos de vitamina B12 em doentes tratados com IBPs e descrever os níveis de acordo com o tipo de IBP, o tempo utilizado, dose, idade e sexo. Foram 109 participantes apresentando, sendo 50,5% dos participantes faziam uso de IBP por menos de 3 anos e 49,5% faziam por mais de 3 anos.

Em relação ao nível sérico de vitamina B12, os participantes que faziam uso de IBP por menos de 3 anos, 48 participantes (87,3%) apresentavam níveis normais, 8 participantes (47,1%) apresentavam déficit marginal e 1 participante (1,8%) apresentava déficit. Já os que faziam por mais de 3 anos, 39 participantes (72,2%) apresentavam níveis normais, 11 participantes (20,4%) apresentavam déficit marginal e 4 (7,4%) apresentavam déficit, esses

dados podem ser observados na tabela 9. Essa classificação entre normal, déficit marginal e déficit, foi realizada a partir dos respectivos valores: $\geq 300\text{pg/mL}$, entre 200-299pg/mL e menor ou igual a 200pg/mL. Já em relação ao tipo de IBP utilizado, obteve-se os dados contidos na tabela 10. Não foi verificada diferença estatística quando avaliado a correlação dos níveis de vitamina B12 com a idade e/ao gênero. Verificou-se que o grupo que usou IBP por mais de três anos teve maior proporção de participantes com deficiência e deficiência marginal de vitamina B12 em comparação aos participantes que fizeram uso de IBP por menos de três anos. Por fim, não foram encontradas diferenças estatísticas significativas entre os níveis séricos de vitamina B12 e a dose de IBP utilizada.

Tabela 9 - Níveis séricos de vitamina B12 de acordo com o tempo de uso de IBP na população estudada (MINDIOLA et al., 2017).

Níveis de vitamina B12	≤ 3 anos	> 3 anos	P
Déficit (200pg/mL)	1 (1,8)	4 (7,4)	$<0,001$
Déficit marginal (200-299pg/mL)	6 (10,9)	11 (20,4)	$<0,001$
Normal ($\geq 300\text{pg/mL}$)	48 (87,3)	39 (72,2)	$<0,001$

Tabela 10 - Níveis séricos de vitamina B12 de acordo com o tipo de IBP na população estudada (MINDIOLA et al., 2017).

Níveis de vitamina B12	Esomeprazol	Omeprazol	Lansoprazol
Déficit (200pg/mL)	1 (20,0)	2 (40,0)	2 (40,0)
Déficit marginal (200-299pg/mL)	8 (47,1)	3 (17,6)	6 (35,3)
Normal ($\geq 300\text{pg/mL}$)	29 (33,3)	30 (34,5)	28 (32,2)

O uso de IBP por mais de três anos está relacionado à redução dos níveis séricos de vitamina B12, sem apresentar impacto clínico no exame físico geral (MINDIOLA et al., 2017).

6.3 Uso de IBPs e suas alterações histológicas

Para este tópico, utilizou-se o artigo “Uso Crônico de Inibidores de Bomba de Prótons e a Quantidade de Células G, D e ECL no estômago”. Teve como objetivo avaliar o número de células produtoras de gastrina, de somatostatina e de histamina em pacientes usuários crônicos de IBPs com ou sem infecção por *Helicobacter pylori*. O método utilizado foi um estudo retrospectivo realizado em hospital público terciário composto por 105 pacientes, sendo 81 pacientes que faziam uso crônico de IBPs e 24 pacientes que eram do grupo controle.

Foi realizada a endoscopia digestiva alta e a coleta de sangue para dosagem de gastrina através da quimioluminescência (valor de referência normal entre 13 a 115 pg/mL). Já para avaliar a quantidade das células G, D e ECL foi utilizada a técnica imunohistoquímica de polímeros e os anticorpos anti-célula G, anti-célula D e anti-enzima histidina descarboxilase, enzima específica para a síntese de histamina.

Como resultados, obteve-se os seguintes resultados em relação ao grupo que fazia uso crônico de IBPs:

Tabela 11 - Tipos de IBPs e suas dosagens - produção própria.

IBP	Dose	Quantidade	%
Omeprazol	20mg/dia	53	65,4%
Omeprazol	40mg/dia	23	28,4%
Omeprazol	60mg/dia	3	3,7%
Pantoprazol	40mg/dia	2	2,5%

Em relação ao tempo de uso, foi dividido em dois grupos, sendo um que usava de 6-12 meses, composto por 9 pacientes (11,1%) e outro grupo que usava há mais de 12 meses, apresentando 72 pacientes (88,9%).

Em relação à gastrina, observou-se que 4 paciente do grupo controle e 28 pacientes do grupo de usuários crônicos apresentavam níveis elevados de gastrina. Na biópsia, apresentou-se os dados ilustrados na tabela 2

Tabela 12- Contagem de células G, D e ECL no antro e corpo gástrico dos pacientes usuários crônicos de inibidor de bomba de prótons com ou sem infecção por HP (CAMILO et al., 2020).

Tipo de Células	IBP		Controle	
	HP positivo	HP negativo	HP positivo	HP negativo
Antro	n=20	n=34	n=6	n=9
G 10 glândulas	47,5 (14-74)	46 (24-108)	35,5 (28-43)	42 (23-75)
G campo	73 (14-166)	80 (20-296)	57 (34-72)	59 (20-100)
D 10 glândulas	22,5 (15-32)	24,5 (12,35)	40 (33-56)	42 (21-57)
D campo	28,5 (14-59)	34 (13-79)	59 (43-81)	57 (45-112)
Corpo	n=28	n=42	n=7	n=14
ECL campo	5 (1-11)	4 (1-12)	4 (1-12)	5 (1-14)
D 10 glândulas	16,5 (9-30)	17 (10-28)	15 (13-25)	17,5 (13-26)
D campo	16,5 (9-55)	19,5 (9-47)	19 (8-32)	19,5 (10-36)

Analisando a razão entre as células G e D, no grupo dos IBPs, encontrou-se no antro a razão 3,9 (94/24), quando contadas em 10 glândulas e 2,5 (79/31) no campo de grande aumento. Já no grupo controle, observou-se a relação 0,9 (38/42) em 10 glândulas e 1 (59/57) no campo.

Diante dos dados expostos, nota-se que não foram observadas alterações na quantidade das células G, D ou ECL em pacientes que faziam uso crônico dos IBPs quando comparados ao grupo controle. Contudo, verificou-se que a relação entre as células G/D estava alterada. Logo, é necessário um estudo com pacientes que fazem uso de IBPs por mais de três anos, para determinar se períodos prolongados afetam o número de células e a proporção entre elas.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os IBPs são medicamentos seguros e amplamente utilizados na prática clínica. Além disso, são supressores potentes da secreção do ácido gástrico. Contudo, pode resultar em altos níveis séricos de gastrina. Esse aumento ocorre devido ao mecanismo de feedback negativo entre o pH intragástrico e a atividade da célula G.

A partir dos estudos avaliados, pode-se perceber a necessidade de mais ensaios clínicos, abarcando algumas variáveis, como: situações clínicas, idade, comorbidade, uso de medicações, etnias, estilo de vida e entre outros fatores.

Dentro dos estudos incluídos, foram verificadas algumas correlações patológicas com o uso do IBPs: maior prevalência de fraturas ósseas em pacientes que faziam uso de IBPs, aumento da desmineralização óssea do fêmur dos ratos submetidos à administração de 300 $\mu\text{mol/Kg/dia}$ de omeprazol, que pode aumentar uma predisposição para fraturas ósseas. Em relação aos comprometimentos bioquímicos, os estudos avaliados demonstraram efeito adverso no perfil hematológico, resultando no desenvolvimento de anemia. Também houve prejuízo na absorção de vitaminas e minerais, desencadeando distúrbios bioquímicos. Em relação às alterações histológicas não foram relatadas grandes mudanças, mas foi verificado que a relação entre as células G/D estava alterada.

Por fim, nota-se a baixa quantidade de ensaios realizados e a falta de padronização, o que dificulta a compreensão dos comprometimentos causados pelo uso crônico do IBPs. Sendo assim, são necessários ensaios clínicos mais rigorosos para elucidar as alterações causadas pelo uso crônico de IBP a curto e longo prazo.

8. REFERÊNCIAS

ALI, A. et al. **Long-Term Use of Omeprazole: Effect on Haematological and Biochemical Parameters.** Acta Medica Indonesiana, v. 54, n. 4, p. 585, 2022. Disponível em: <<https://www.actamedindones.org/index.php/ijim/article/view/2231/pdf>>. Acesso em: 03 de Março de 2023.

BARRETT, Kim E. **Fisiologia gastrointestinal.** 2. ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda, 2014. 322 p. ISBN 9788580554182. Disponível em: <<https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788580554182/pageid/2>>. Acesso em: 12 fevereiro de 2023.

BRUNTON, Laurence L.; HILAL-DANDAN, Randa; KNOLLMANN, Björn C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman.** 13. ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda, 2018. 1756 p. Disponível em: <<https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788580556155/pageid/1>>. Acesso em: 12 fevereiro de 2023.

GARTNER, Leslie P. **Tratado de Histologia.** 5. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2022. 557 p. ISBN 9788595159003. Disponível em: <[https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595159003/epubcfi/6/10\[%3Bvnd.vst.idref%3Dcopyright\]/4](https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595159003/epubcfi/6/10[%3Bvnd.vst.idref%3Dcopyright]/4)>. Acesso em: 9 fevereiro de 2023.

GOMEZ, Rosane; TORRES, Iraci L. **Farmacologia Clínica.** 1. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2017. 438 p. ISBN 9788595151826. Disponível em: <[https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595151826/epubcfi/6/8\[%3Bvnd.vst.idref%3DB9788535286489000462\]/4/2/70\[p0180\]/2](https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595151826/epubcfi/6/8[%3Bvnd.vst.idref%3DB9788535286489000462]/4/2/70[p0180]/2)>. Acesso em: 5 fevereiro de 2023.

HILAL-DANDAN, Randa; BRUNTON, Laurence L. **Manual de Farmacologia e Terapêutica de Goodman & Gilman.** 2. ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda, 2015. 2295 p. ISBN 9788580555066. Disponível em: <[https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788580555066/epubcfi/6/12\[%3Bvnd.vst.idref%3Dx00-credit.html\]/4\[x00\]/54/1:224\[tor%2Ca.\].](https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788580555066/epubcfi/6/12[%3Bvnd.vst.idref%3Dx00-credit.html]/4[x00]/54/1:224[tor%2Ca.].)>. Acesso em: 9 fevereiro de 2023.

JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchoa; CARNEIRO, José. **Histologia Básica - Texto e Atlas**. 13. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2017. 542 p. ISBN 9788527732178. Disponível em: <[https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527732178/epubcfi/6/2\[%3Bvnd.vst.idref%3Dcover\]!/4/2/2%4050:78](https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527732178/epubcfi/6/2[%3Bvnd.vst.idref%3Dcover]!/4/2/2%4050:78)>. Acesso em: 20 fevereiro de 2023.

KATZUNG, Bertram G.; TREVOR, Anthony J. **Farmacologia básica e clínica**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda, 2017. 1202 p. ISBN 9788580555974. Disponível em: <<https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788580555974/pageid/3>>. Acesso em: 3 fevereiro de 2023.

KOEPPEN, Bruce M.; STANTON, Bruce A. **Berne e Levy - Fisiologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2018. 829 p. ISBN 9788595151406. Disponível em: <[https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595151406/epubcfi/6/2\[%3Bvnd.vst.idref%3Dcover\]!/4/2/2\[cover01\]/2%4050:79](https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595151406/epubcfi/6/2[%3Bvnd.vst.idref%3Dcover]!/4/2/2[cover01]/2%4050:79)>. Acesso em: 12 fevereiro de 2023.

LÚQUEZ MINDIOLA, A. J. et al. **Déficit de vitamina B12 asociado al consumo de inhibidores de la bomba de protones**. Revista Colombiana de Gastroenterología, v. 32, n. 3, p. 197, 26 set. 2017. Disponível em: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v32n3/en_0120-9957-rcg-32-03-00197.pdf>. Acesso em: 03 de Março de 2023.

Moore, Keith L.; DALLEY, Arthur F.. **Anatomia orientada para a clínica**. 7. ed. Rio De Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 2014. 1114 p. ISBN 9788527725170.

MUMTAZ, H. et al. **Association of Vitamin B12 deficiency with long-term PPIs use: A cohort study**. Annals of medicine and surgery, v. 82, p. 104762–104762, 1 set. 2022. Disponível em: <<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2049080122015229>>. Acesso em: 04 de Março de 2023.

PERRONE, M. et al. **CHRONIC USE OF PROTON PUMP INHIBITORS AND THE QUANTITY OF G, D, AND ECL CELLS IN THE STOMACH**. ABCD, 24 ago. 2020. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/abcd/a/P56Jy5HBp5pwBt4ZQKMsS7n/?lang=en>>. Acesso em: 02 de Março de 2023.

QUILICI, Flávio Antonio; SANTANA, Nelma Pereira de; GALVÃO-ALVES, José. **A gastroenterologia no século XXI: manual do residente da Federação Brasileira de Gastroenterologia**. São Paulo: Editora Manole, 2019. 720 p. ISBN 9786555765618.

Disponível em:
<[https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786555765618/epubcfi/6/8\[%3Bvnd.vst.idref%3Dcopyright\]!/4/2/28/1:82\[ico%2Cs.\]>](https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786555765618/epubcfi/6/8[%3Bvnd.vst.idref%3Dcopyright]!/4/2/28/1:82[ico%2Cs.]>)>. Acesso em: 31 janeiro de 2023.

RITTER, James M.; FLOWER, Rod; HENDERSON, Graeme; LOKE, Yoon Kong; MACEWAN, David; RANG, Humphrey P. **James M. Rang & Dale Farmacologia**. 9. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2020. 763 p. ISBN 9788595157255. Disponível em:
<[https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595157255/epubcfi/6/10\[%3Bvnd.vst.idref%3Dcopyright\]!/4/20/3:0\[%2C%20Di\]>](https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595157255/epubcfi/6/10[%3Bvnd.vst.idref%3Dcopyright]!/4/20/3:0[%2C%20Di]>)>. Acesso em: 31 janeiro de 2023.

S. VERA RODRÍGUEZ et al. **Uso inadecuado de inhibidores de la bomba de protones y riesgo de fractura por fragilidad: estudio preliminar**. Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, 1 dez. 2015. Disponível em:
<https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1889-836X2015000400005&script=sci_arttext&tlng=en>. Acesso em: 03 de Março de 2023.

TAVARES DE SOUZA, M.; DIAS DA SILVA, M.; DE CARVALHO, R. **Revisão integrativa: o que é e como fazer. Integrative review: what is it? How to do it?** Einstein, v. 8, n. 1, p. 102–108, 2010. Disponível em:
<<https://www.scielo.br/j/eins/a/ZQTBkVJZqcWrTT34cXLjtBx/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 03 de Março de 2023.

TORTORA, Gerard J.; DERRICKSON, Bryan. **Princípios de Anatomia e Fisiologia**. 14. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2016. 1176 p. ISBN 9788527728867. Disponível em:
<[https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527728867/epubcfi/6/2\[%3Bvnd.vst.idref%3Dcover\]!/4/2/2%4050:1](https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527728867/epubcfi/6/2[%3Bvnd.vst.idref%3Dcover]!/4/2/2%4050:1)>. Acesso em: 12 fevereiro de 2023.

WASCHKE, Jens; BÖCKERS, Tobias M.; PAULSEN, Friedrich. **Anatomia Clínica**. 1. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2018. 783 p. ISBN 9788595151536. Disponível em:
<[https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595151536/epubcfi/6/2\[%3Bvnd.vst.idref%3Dcover.xhtml\]!/4/2\[cover-image\]/2%4019:2](https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595151536/epubcfi/6/2[%3Bvnd.vst.idref%3Dcover.xhtml]!/4/2[cover-image]/2%4019:2)>. Acesso em: 31 janeiro de 2023.

WHALEN, Karen; FINKEL, Richard; PANAVELLI, Thomas A. **Farmacologia Ilustrada**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed editora Ltda, 2016. 670 p. ISBN 9788582713235. Disponível em: <<https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788582713235/pageid/0>>. Acesso em: 9 fevereiro de 2023.

YANAGIHARA, G. R. et al. **Efeitos da administração em longo prazo do omeprazol sobre a densidade mineral óssea e as propriedades mecânicas do osso**. Revista Brasileira de Ortopedia, v. 50, n. 2, p. 232–238, mar. 2015. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbort/a/N7JZvjgKgPRbzp4vHShP8vt/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 02 de Março de 2023.