Efeitos adversos associados ao uso prolongado de inibidores de bomba de prótons (IBP)

Desde a introdução do omeprazol em 1989, os inibidores de bomba de prótons (IBPs), também conhecidos como “prazóis”, revolucionaram o tratamento das doenças acido-pépticas. A grande eficiência dessa classe em bloquear a produção de ácido fez com que rapidamente ela caísse no gosto popular e se tornasse um dos medicamentos mais comercializados no mundo.

Com o seu uso crescente, surgiram na última década uma série de preocupações sobre possíveis efeitos colaterais a longo prazo. Contudo, há divulgação em massa de vários estudos sem adequada interpretação, contribuindo para a insegurança dos médicos prescritores e a ansiedade dos pacientes.

Qual é a verdade afinal? Os “prazóis” causam câncer e demência?

Qual a qualidade da evidência?

A grande maioria das publicações que abordam os efeitos adversos associados ao uso prolongado de IBP é composta por **estudos observacionais retrospectivos**, baseados em grandes bancos de dados coletados inicialmente por propósitos administrativos.

Esse tipo de estudo torna muito difícil estabelecer relação de causalidade. Afinal, a exposição (usar ou não usar IBP) não é definida aleatoriamente e, por isso, fatores não aleatórios que levaram ao uso ou não de IBP podem impactar a probabilidade de desenvolver um desfecho. Em muitos casos, o

motivo pelo qual o paciente está usando o IBP já constitui um fator de risco para o efeito adverso em estudo. Mesmo com as ferramentas estatísticas de regressão multivariada, ainda sobrarão efeitos de confusão residuais devido à presença de diferenças imensuráveis entre os grupos.

Em 1965, Sir Austin Bradford Hill propôs uma lista de 9 critérios para inferir causalidade (Tabela 1). Isso é importante porque **a maioria dos estudos epidemiológicos sugere apenas associações e, como tal, é propensa a vários vieses, levando a extrapolações errôneas para a causalidade.**

Critérios de Bradford Hill	
Força da associação	Quanto mais forte, mais provável que seja causal. Odds ratio < 3 é uma zona de potencial viés
Plausibilidade biológica	Deve ter explicação lógica
Temporalidade	O fator causal deve preceder o fator efeito
Consistência	Deve ser reprodutível em outros estudos
Gradiente biológico	Efeito dose-resposta
Coerência	Achados devem seguir paradigma da ciência atual
Analogia	Existem efeitos de exposições análogas?
Especificidade	Exposição específica causa a doença
Evidências experimentais	Dados são baseados em experimentos?

Tabela 1: Critérios de Bradford Hill para estabelecer causalidade

Por que o IBP causaria efeitos adversos a longo prazo?

Em teoria, a maior parte dos efeitos adversos a longo prazo do IBP estariam associados à **hipocloridria**.

Apesar de importante para tratamento de doenças pépticas, como

as úlceras e o refluxo gastroesofágico, a redução prolongada de ácido gástrico também poderia ocasionar aumento da produção de gastrina, alteração da microbiota intestinal e redução da absorção de alguns nutrientes.

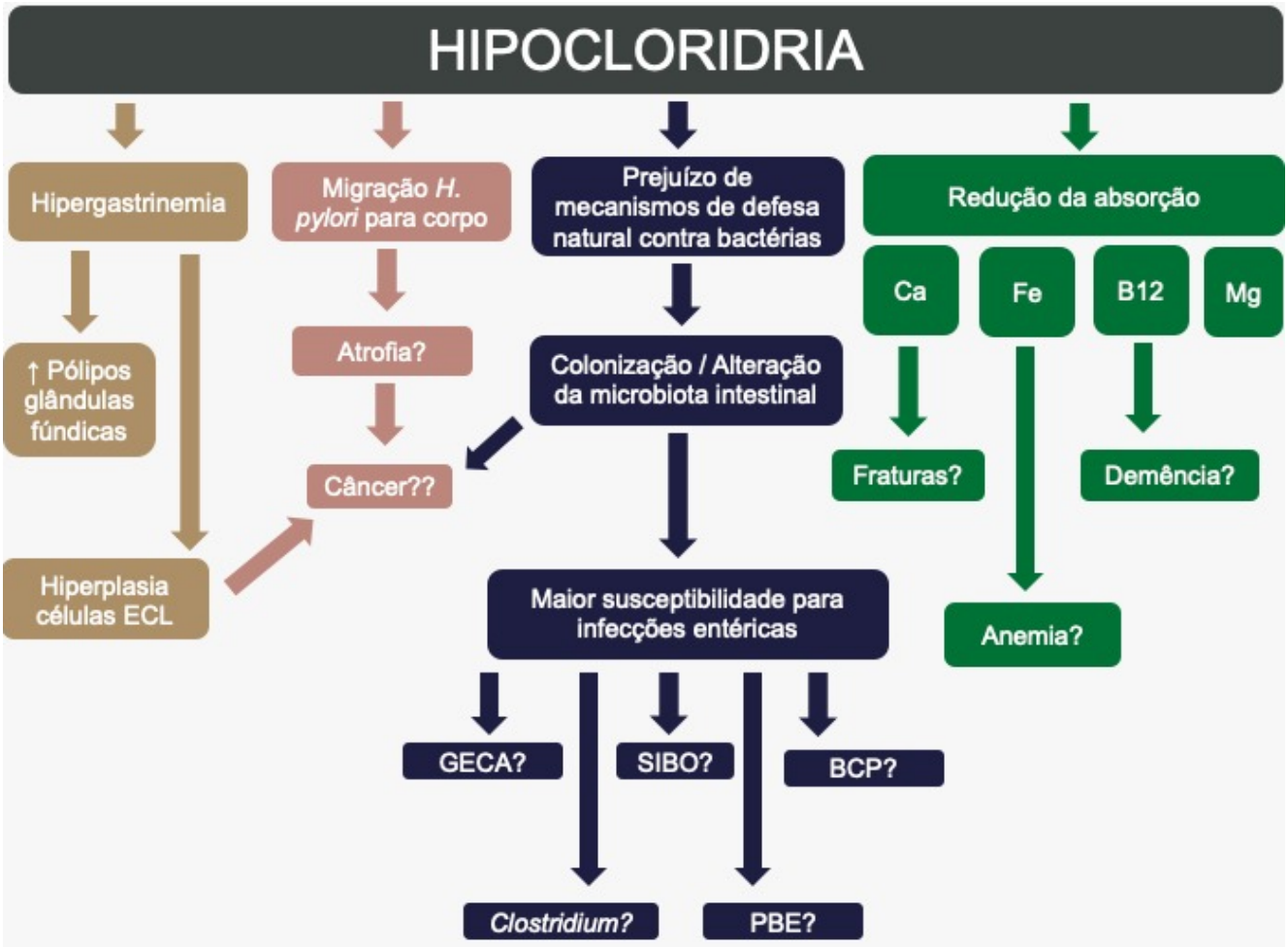

Figura 1: Mecanismos teóricos pelos quais o IBP poderia causar efeitos adversos a longo prazo

ECL = Células enterocromafim-*like*; GECA = gastroenterocolite aguda; SIBO = Supercrescimento bacteriano do intestino delgado (Small intestinal bacterial overgrowth); PBE = Peritonite bacteriana espontânea; BCP = broncopneumonia; Ca = cálcio; Fe = ferro; Mg = Magnésio

Apesar destes efeitos teóricos, a maior parte destas associações não foi comprovada em estudos.

Quais os riscos de fato?

A maior parte da evidência consiste de estudos observacionais que identificaram **associações fracas** com risco relativo e *odds ratio* menor que 2. Além disso, **não há consistência**, pois existem inúmeros **estudos com conclusões opostas**.

As evidências mais consistentes são do aumento do risco de pólipos de glândulas fúndicas (que são pólipos benignos que não malignizam), de infecções entéricas e de nefrite intersticial aguda (raro, por efeito idiossincrático).

Uma das maiores preocupações dos médicos e pacientes é, sem dúvidas, um possível risco aumentado de malignidade gástrica. Os estudos disponíveis, contudo, são conflitantes e têm vieses importantes e variáveis de confusão. Um estudo chinês de 2017 foi certamente um dos que mais despertou curiosidade sobre o assunto nos noticiários. Ele foi um estudo observacional baseado em banco de dados para auditoria, que identificou um *hazard ratio* de 2.44 (intervalo 1.42 a 4.20). Mesmo que desconsiderássemos todos os vieses desse estudo e julgássemos que ele fosse uma verdade absoluta (o que com certeza não é, uma vez que não foi observado se houve cura de *H. pylori* nos pacientes e o grupo usuário de IBP tinha características com maior risco de câncer – maior idade, mais comorbidades, maior histórico de úlceras, maior tabagismo e maior polifarmácia), ainda sim o aumento absoluto de risco para câncer gástrico em usuários de IBP seria de 4 em 10.000 pessoas-ano (ou seja, aumento absoluto de risco de 0,04% por paciente ao ano).

A Tabela 2 traz um compilado publicado pelo *American College of Gastroenterology* no *guideline* de DRGE (2022) quanto aos riscos dos principais efeitos que costumam ser citados como possivelmente associados ao IBP, baseado em estudo randomizado recente.

Efeito adverso	*Hazard ratio* ou *Odds ratio* (IC 95%)
Evento cardiovascular	1.04 (0.93-1.15)
Nefrite intersticial aguda	Não disponível
Doença renal crônica	1.17 (0.94-1.45)
Infecção entérica	1.33 (1.01-1.75)
Clostridium difficile	2.26 (0.70-7.34)
SIBO	Não disponível
Peritonite bacteriana espontânea	Não disponível
Pneumonia	1.02 (0.87-1.19)
Demência	1.20 (0.81-1.78)
Fratura óssea	0.96 (0.79-1.17)
Câncer gástrico	Não disponível
Deficiência de vitamina B12	Não disponível
Hipomagnesemia	Não disponível

Tabela 2: Efeitos adversos associados ao uso prologando de IBP, baseado em estudo randomizado recente. Adaptado de Katz P et al, 2022.

Conclusão

- Os estudos que identificaram efeitos adversos associados ao uso prolongado de IBPs apresentam falhas, não são considerados definitivos e não estabelecem uma relação de causa e efeito entre os IBPs e as condições adversas.
- Apesar de não podermos excluir a possibilidade de que os IBPs possam conferir um pequeno aumento no risco de desenvolver essas condições adversas, isso não justifica a sua suspensão quando bem indicado, uma vez que os benefícios nestes casos superam em muito seus riscos teóricos.
- Devemos ser críticos apenas para questionar se a prescrição do IBP está ou não indicada, uma vez que o uso inapropriado gera aumento de custos e exposições desnecessárias. Sempre que possível, outra estratégia adequada é reduzir a prescrição de IBP para a menor dose necessária.

Referências

1. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori* : a population-based study. Gut 2017:gutjnl-2017-314605. doi:10.1136/gutjnl-2017-314605.
2. Chinzon D, Domingues G, Tosetto N, Perrotti M. Safety of long-term proton pump inhibitors: facts and myths. Arq Gastroenterol 2022;59:219–25. doi:10.1590/S0004-2803.202202000-40.
3. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Am J Gastroenterol 2022;117:27–56. doi:10.14309/ajg.0000000000001538.
4. Malfertheiner P, Kandulski A, Venerito M. Proton-pump inhibitors: Understanding the complications and risks. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2017;14:697–710. doi:10.1038/nrgastro.2017.117.
5. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, et al. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. Gastroenterology 2019;157:682-691.e2. doi:10.1053/j.gastro.2019.05.056.
6. Nehra AK, Alexander JA, Loftus CG, Nehra V. Proton Pump Inhibitors: Review of Emerging Concerns. Mayo Clin Proc 2018;93:240–6. doi:10.1016/j.mayocp.2017.10.022.
7. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. Gastroenterology 2017;153:35–48. doi:10.1053/j.gastro.2017.04.047.

Como citar este artigo

Lages RB., EFEITOS ADVERSOS ASSOCIADOS AO USO PROLONGADO DE INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS (IBPs). Gastropedia, 2022. Disponível em: https://gastropedia.pub/pt/gastroenterologia/estomago/efeitos-adversos-associados-ao-uso-prolongado-de-inibidores-de-bomba-de-protons-ibp/