

Artigo de Revisão

Inibidores da bomba de prótons e sua relação com a microbiota gastrointestinal: O benefício compensa o risco?

Proton pump inhibitors and their relationship with the gastrointestinal microbiota: Do the benefits outweigh the risks?

Aline Namie Tanimaru¹, Anderson Benegas Mendes², Danilo Saragiotto Ferreira de Mello³, Fabiana Gonzalez Mendes⁴, Celine de Furtado Carvalho⁵

Tanimaru AN, Mendes AB, Mello DSF, Mendes FG, Carvalho CF. Inibidores da bomba de prótons e sua relação com a microbiota gastrointestinal: O benefício compensa o risco? / *Proton pump inhibitors and their relationship with the gastrointestinal microbiota: Do the benefits outweigh the risks?* Rev Med (São Paulo). 2024 maio-jun.;103(3):e-210046.

RESUMO: Objetivo: Este estudo teve como propósito investigar o impacto da exposição prolongada de IBP sobre a microbiota gastrointestinal, bem como avaliar esta possível implicação sobre o desenvolvimento de doenças do TGI. Métodos: Esta revisão bibliográfica teve como base de dados a plataforma de pesquisa “National Library of Medicine (Pubmed)”, na qual foram utilizados os descritores (intestinal microbiota OR gastrointestinal microbiomes OR gut microbiota OR gastrointestinal flora) AND (Inhibitors proton pump OR proton pump inhibitors). Os filtros aplicados para a seleção dos trabalhos foram: publicados nos últimos 5 anos; escritos em português, inglês ou espanhol; excluindo revisões sistemáticas e meta-análises. Resultados: Estudos recentes têm revelado uma série de alterações na microbiota gastrointestinal, as quais têm sido associadas ao agravamento de patologias pré-existentes ou ao desencadeamento de novas. O uso prolongado de IBPs demonstrou impactos consideráveis na quantidade de microorganismos do TGI como *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Bacteroidetes*, *Veillonellaceae*, entre outros. Bem como um aumento da incidência de doenças como encefalopatia hepática, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), cirrose hepática, peritonite bacteriana espontânea e infecções intestinais. Conclusão: Os resultados mostraram que a disbiose desencadeada pelo uso crônico de IBP acarreta no aumento do risco de doenças no TGI. Diante disso, é crucial adotar uma prescrição racional dessas drogas considerando cuidadosamente os riscos e benefícios para garantir um uso seguro e eficaz na prática clínica. Além da necessidade de continuação de mais pesquisas para definir possíveis grupos de risco relacionados ao uso crônico de IBPs, como pacientes com cirrose hepática ou hepatite B.

ABSTRACT: Background: This study aimed to investigate the impact of prolonged exposure to PPIs on the gastrointestinal microbiota, as well as to assess its potential implication on the development of gastrointestinal diseases. Methods: This literature review was based on the “National Library of Medicine” (PubMed) research platform, using the descriptors (intestinal microbiota OR gastrointestinal microbiomes OR gut microbiota OR gastrointestinal flora) AND (Proton pump inhibitors OR PPIs). The applied filters for work selection were: published within the last 5 years; written in Portuguese, English, or Spanish; excluding systematic reviews and meta-analyses. Results: Recent studies have revealed a series of alterations in the gastrointestinal microbiota, which have been associated with the exacerbation of pre-existing pathologies or the onset of new conditions. Prolonged use of PPIs has shown considerable impacts on the quantity of gastrointestinal microorganisms such as *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Bacteroidetes*, *Veillonellaceae*, among others. In addition, an increased incidence of diseases such as hepatic encephalopathy, gastroesophageal reflux disease (GERD), cirrhosis, spontaneous bacterial peritonitis, and intestinal infections have been found. Conclusion: The results showed that the dysbiosis triggered by chronic use of PPIs leads to an increased risk of gastrointestinal diseases. Therefore, it is crucial to adopt a rational prescription of these drugs, carefully considering the risks and benefits to ensure safe and effective use in clinical practice. Furthermore, there is a need for further research to define possible risk groups related to chronic use of PPIs, such as patients with hepatic cirrhosis or hepatitis B.

PALAVRAS CHAVES: Inibidor da bomba de prótons; IBP; Omeprazol; Microbiota; Microbioma; Microbiota gastrointestinal; Disbiose.

KEY WORDS: Proton pump inhibitor; PPI; Omeprazole; Microbiota; Microbiome; Gastrointestinal Microbiota; Dysbiosis.

1. Centro Universitário Lusíada. Departamento de Ciências Médicas, Santos, SP. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4626-198X>. E-mail: aline_namie.tanimaru@hotmail.com.

2. Centro Universitário Lusíada. Departamento de Ciências Médicas, Santos, SP. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7534-5302>. E-mail: andersonbmendes99@gmail.com.

3. Centro Universitário Lusíada. Departamento de Ciências Médicas, Santos, SP. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7839-2265>. E-mail: dandmello0@gmail.com.

4. Centro Universitário Lusíada. Departamento de Ciências Médicas, Santos, SP. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-9955>. E-mail: bibagonzalez@hotmail.com.

5. Centro Universitário Lusíada. Departamento de Ciências Médicas, Santos, SP. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6462-0661>. E-mail: celine_carvalho@yahoo.com.br.

Endereço para correspondência: Rua João Vieira Ribeiro, 321- Centro- Ibiúna-SP, 18150-000.

INTRODUÇÃO

Nos últimos 30 anos, os inibidores da bomba de prótons (IBPs) consolidaram-se como um tratamento altamente eficaz na redução da acidez do trato gastrointestinal. Contudo, estudos indicam uma lacuna no conhecimento entre profissionais de saúde em relação ao mecanismo de ação do fármaco e suas consequências, resultando em prescrições indiscriminadas. Um estudo realizado na China em 2019 revelou que a taxa de uso de IBPs entre médicos foi de 50,85%¹. Portanto, a pesquisa sobre o uso adequado dessa classe terapêutica é crucial para o avanço e melhoria da prática clínica.

O mecanismo de ação dos IBPs consiste no bloqueio, de forma específica e não competitiva, do H⁺/K⁺-ATP localizado nos canalículos das células parietais do estômago, inibindo potencialmente a secreção ácida basal estimulada pela refeição². Sendo assim, o IBP é indicado principalmente em casos de terapia de manutenção com aspirina (34,8% das indicações), refluxo gastroesofágico (25,3%), gastroduodenite (13,2%) e úlcera péptica (10%). É importante ressaltar que as diretrizes clínicas publicadas raramente recomendam o uso de IBP por mais de 8-12 semanas³.

O tratamento crônico com IBPs tem como consequência o aumento dos níveis de gastrina e a subsequente hiperplasia das células ECL gástricas, havendo uma hipersecreção transitória de HCl, efeito chamado de “hipersecreção de rebote”. Um dos importantes papéis do ácido gástrico é a inativação de bactérias patogênicas externas pela sua acidez, assim acredita-se que a redução desse ácido altere a comunidade microbiana, provocando uma disbiose⁴.

Disbiose é definida como a alteração da composição e da função da microbiota ao não conseguir retornar ao seu estado normal depois de ser submetida a mudanças ambientais ou do hospedeiro. Segundo o postulado de Koch, consiste num estado de comunidade microbiana composta por agentes causadores de doenças na ausência de um hospedeiro saudável⁵.

A microbiota humana coloniza uma ampla variedade de habitats em todo o corpo, incluindo a boca, cavidade nasal, garganta, estômago, intestino e trato urogenital. Esses microrganismos (M.O) estabelecem uma relação mutualística com o hospedeiro, desempenhando um papel crucial na manutenção da saúde humana⁶.

Assim, o uso prolongado IBPs pode levar a alterações na microbiota gastrointestinal, como modificações em sua composição, crescimento desregulado de bactérias e translocação de bactérias orais para partes distais do intestino. Dessa forma, há um aumento do risco de infecções entéricas, inchaço, flatulência, dor abdominal, alteração na frequência das fezes e má absorção de vitamina B12. Além de interferir também na metabolização dos outros fármacos, ao transformar enzimaticamente a estrutura da droga, alterando sua biodisponibilidade⁷.

Diante disso, este estudo teve como propósito investigar o impacto da exposição prolongada de IBP

sobre a microbiota gastrointestinal, bem como avaliar esta possível implicação sobre o desenvolvimento de doenças do TGI.

METODOLOGIA PROPOSTA

Esse trabalho foi realizado a partir de uma revisão bibliográfica, que utilizou como base de dados a plataforma de pesquisa “National Library of Medicine (Pubmed)”, na qual foram utilizados os descritores: (intestinal microbiota OR gastrointestinal microbiomes OR gut microbiota OR gastrointestinal flora) AND (Inhibitors proton pump OR proton pump inhibitors). Os filtros aplicados para a seleção dos trabalhos foram: publicados nos últimos 5 anos; escritos em português, inglês ou espanhol.

Dentre os resultados, os critérios de exclusão foram: publicações em formato de revisões sistemáticas e meta-análises. Além de trabalhos sem a apresentação das relações IBP x Microbiota ou IBP x Doenças.

Após a realização da pesquisa e a aplicação dos critérios de filtragem, a amostra resultante consistiu em 185 artigos. Inicialmente, os artigos foram excluídos com base na análise dos títulos, em seguida, por meio da avaliação dos resumos e, por fim, através da leitura completa do conteúdo dos artigos. Esse processo de triagem foi conduzido para garantir a seleção dos estudos mais relevantes e adequados aos objetivos da pesquisa. A Figura 1 descreve o fluxograma da metodologia utilizada na pesquisa.

Inicialmente, foram revisados os estudos que abordavam o desequilíbrio dos microorganismos decorrente ao uso prolongado de IBPs, sendo registrado numa tabela esses MOs afetados. Em seguida, foram analisados os trabalhos que discutiam a relação das doenças com cada um desses MOs. Posteriormente, foi realizada uma correlação entre os microorganismos desequilibrados pelo uso de IBPs e as doenças associadas a cada um deles.

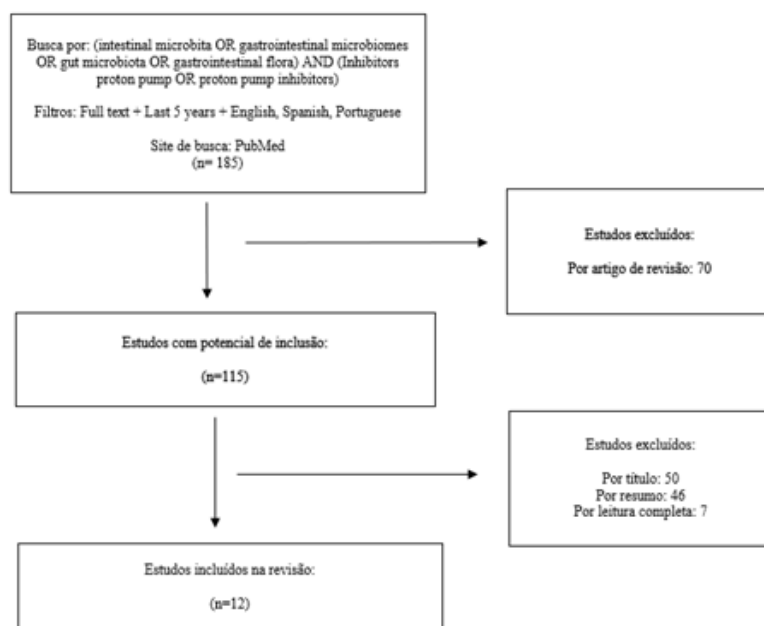


Figura 1 - método de Pesquisa

RESULTADOS

A Tabela 1 resume as mudanças observadas na composição da microbiota gastrointestinal de pacientes que

utilizam IBPs, relacionando essas alterações com diferentes condições patológicas. Com base nas informações reunidas nos estudos examinados, observa-se:

Tabela 1 - Alterações encontradas na microbiota intestinal de pacientes em uso de IBPs e relação com patologias, com base nos estudos selecionados

0	MICROORGANISMOS	DOENÇAS	REFERÊNCIAS
AUMENTO	<i>Streptococcus</i>	Esofagite de refluxo	8
		Translocação bacteriana	8
		Cirrose hepática	9
		Encefalopatia hepática	9
		Peritonite bacteriana espontânea	9
		DRGE	10
		Agravo da hepatite C em cirrose hepática	11
	<i>Lactobacillus</i>	Esofagite de refluxo	8
		Cirrose hepática	9
		Encefalopatia hepática	9
		Peritonite bacteriana espontânea	9
		DRGE	10
	<i>Bacteroidetes</i>	Cirrose hepática	9
		Encefalopatia hepática	9
		Peritonite bacteriana espontânea	9
		DRGE	10
	<i>Ruminococcus</i>	Cirrose hepática	9
		Encefalopatia hepática	9
		Peritonite bacteriana espontânea	9
		DRGE	9
	<i>Haemophilus spp</i>	Cirrose hepática	9
		Encefalopatia hepática	9
		Peritonite bacteriana espontânea	9
		Agravo da hepatite C em cirrose hepática	11
	<i>Selenomonas</i>	Cirrose hepática	9
		Encefalopatia hepática	9
		Peritonite bacteriana espontânea	9
<i>Campylobacter</i>	Cirrose hepática	9	
	Encefalopatia hepática	9	
<i>Enterococcaceae</i>	DRGE	10	
	Doença hepática gordurosa	12	
<i>Micrococcaceae</i>	DRGE	10	
<i>Flavobacteriaceae</i>	DRGE	10	
<i>Sutterellaceae</i>	Cirrose hepática	10	
<i>Enterobacter spp</i>	Agravo da hepatite C em cirrose hepática	11	
DIMINUIÇÃO	<i>Faecalibacterium</i>	Colite ulcerativa	13
		Doença de Chron	13
		Doenças inflamatórias intestinais	13
	<i>Ruminococcus</i>	Cirrose hepática	9
		Encefalopatia hepática	9
		Peritonite bacteriana espontânea	9
	<i>Firmicutes</i>	Cirrose hepática	14
		Encefalopatia hepática	14
	Peritonite bacteriana espontânea	9	
<i>Bacteroides</i>	DRGE	10	

DISCUSSÃO

Diante dos resultados apresentados, podemos, primeiramente, constatar alterações na microbiota gastrointestinal já bem descritas na literatura. Como, por exemplo, o aumento evidente de bactérias predominantemente orais, incluindo *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Rothia*, *Estomatobaculum*¹⁵. E diminuição significativa de gêneros benéficos como os *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Firmicutes*⁹. Também foi observado uma redução da diversidade Alfa, supercrescimento bacteriano no intestino delgado e manifestações de bactérias orais em partes mais distais do intestino¹¹.

No trabalho de Hojo et al. foi relatado o aumento da presença das bactérias *S. salivarius* e *S. oralis* no intestino, usualmente encontradas como comensais na cavidade oral. Esses achados reiteram a hipótese de translocação bacteriana associada ao uso prolongado de IBP, aumentando o risco de peritonite bacteriana em pacientes cirróticos com ascite ou abscesso hepático criptogênico, podendo evoluir para sepse⁸.

Pacientes com cirrose hepática que tomam IBPs correm maior risco de desenvolver peritonite bacteriana espontânea (PBE) e encefalopatia hepática (EH). Acredita-se que isso ocorra devido à possível alteração da barreira ácida no estômago, causada pelo aumento do pH, o que pode levar a mudanças na imunidade intestinal e ao crescimento excessivo de bactérias, tornando os pacientes mais vulneráveis⁹. Adicionalmente, estudos conduzidos por Fasullo et al. indicam que pacientes cirróticos que usam IBPs por longos períodos tendem a ter EH mais grave, resultando em internações mais prolongadas, muitas vezes em unidades de terapia intensiva¹⁶.

Além disso, em pacientes cirróticos com hepatite C crônica causada pelo HCV, o uso prolongado de IBPs pode aumentar o risco de infecções através da alteração da microbiota.¹³ Logo, devido a tantos desfechos sofridos pelos pacientes cirróticos, conclui-se que eles podem ser considerados um possível grupo de risco ao uso prolongado de IBP.

Outro aspecto de grande relevância é que o uso crônico de IBPs em pacientes com DRGE pode estar associado a um aumento na incidência de adenocarcinoma esofágico. A principal teoria sugere que o uso prolongado desses medicamentos leva à atrofia das células secretoras de ácido, resultando em uma secreção mais alcalina. Isso pode desencadear lesões, alterações epiteliais e, conseqüentemente, o desenvolvimento de adenocarcinoma esofágico^{17,18,19}. De forma menos proeminente, também se nota um aumento no carcinoma espinocelular de esôfago na maioria das indicações de IBPs, não se restringindo apenas aos grupos de risco^{17,18}.

A diminuição da produção ácida gástrica também pode causar supercrescimento bacteriano entérico, produzindo nitritos e compostos N-nitrosos, substâncias potencialmente cancerígenas. Desta forma, Wey et al. mostra que o IBP a logo prazo tem sido ligado a colite microscópica, estando associado a um maior risco de câncer de colo retal devido a inflamação crônica¹⁹.

Além disso, foram documentados efeitos adversos relacionados ao uso prolongado de IBP como diminuição do metabolismo ósseo, maior risco de fraturas ósseas, pneumonia, anemia ferropriva e deficiências em moléculas como magnésio e vitamina B12¹⁵.

Dada a ampla gama de evidências que apontam para mudanças na composição e na quantidade de microrganismos na microbiota gastrointestinal, juntamente com os sinais de desfechos adversos associados ao uso prolongado de IBPs, uma série de estudos tem sido empreendida para explorar terapias alternativas, incluindo o uso de probióticos. Hojo, M. et al. destacam intervenções simbióticas com potencial para mitigar os efeitos adversos da terapia de longo prazo com IBPs em pacientes cirróticos e hepáticos saudáveis⁸.

Adicionalmente, Horvath et al. conduziram um estudo terapêutico em pacientes com terapia de longo prazo com IBPs avaliando os efeitos de uma intervenção de 3 meses com um simbiótico multiespécies. O estudo explorou diversos parâmetros, incluindo a função da barreira intestinal, a composição da microbiota intestinal, resultados laboratoriais de rotina, inflamação intestinal e qualidade de vida. Durante a intervenção, observou-se uma redução na abundância de *Estomatobaculum* e aumento de *Bacillus* na microbiota. Além disso, houve aumentos significativos nos níveis de albumina, fosfatase alcalina e contagem de trombócitos, juntamente com uma redução considerável nos níveis de aspartato transaminase. Essas mudanças refletiram em melhorias significativas na qualidade de vida gastrointestinal¹⁵.

As evidências trazidas por esses trabalhos sugerem um futuro promissor no desenvolvimento de terapias complementares, focadas na modulação da microbiota gastrointestinal, para pacientes em terapia de longo prazo com IBPs. Porém mais pesquisas são necessárias para otimizar a dosagem e a duração da intervenção.

CONCLUSÃO

Diante do exposto, pode-se concluir que foi verificado uma série de alterações da microbiota gastrointestinal atribuídas ao uso prolongado de IBPs, incluindo o aumento na incidência de algumas doenças do TGI.

Observou-se também que há grupos específicos de risco nos quais a prescrição de IBP oferece maiores riscos, como pacientes com cirrose hepática ou hepatite B. No entanto, há situações em que os benefícios do omeprazol superam os riscos. Em alguns casos, como na DRGE, é importante ressaltar que a utilização excessiva de IBPs pode resultar no agravamento da condição inicial devido a alterações na microbiota gastrointestinal.

Portanto, na prática clínica é crucial adotar uma prescrição racional dessa droga considerando cuidadosamente os riscos e benefícios em cada caso para garantir seu uso de forma segura e eficaz. Além da necessidade de continuação de mais pesquisas para definir melhor possíveis grupos de risco e patologias relacionadas ao uso crônico de IBPs.

Participação dos autores: *Aline Namie Tanimaru* (autor principal): responsável pela elaboração do trabalho, análise e seleção dos artigos para a revisão sistemática, levantamento de dados, escrita do trabalho, aprovação do manuscrito final e publicação do artigo. *Anderson Benegas Mendes* (co-autor): responsável pela colaboração com o levantamento de dados, escrita do trabalho, revisão crítica do trabalho, aprovação do manuscrito final e publicação do artigo. *Daniilo de Ferreira Mello Saragiotto* (co-autor): responsável pela assistência na elaboração do projeto, revisão crítica do trabalho, aprovação do manuscrito final e publicação do artigo. *Fabiana Gonzalez Mendes* (orientador): responsável pela sugestão do tema, idealização do corpo do projeto, correções e acompanhamento contínuo da elaboração da escrita até a sua versão final. *Celine de Furtado Carvalho* (co-orientador): auxiliou na idealização do tema proposto, na busca dentro da plataforma Pubmed, na elaboração do corpo do trabalho e na aprovação da versão final para publicação. Todos os autores declaram que tiveram participação suficiente no trabalho para assumir responsabilidade pelo conteúdo total.

REFERÊNCIAS

- Luo H, Zhang X, Wang Y, Li Z, Li X, Xu Q, et al. Awareness, attitude and behavior regarding proton pump inhibitor among medical staff in the southwest of China. *BMC Health Serv Res.* 2019;19(1):922. Doi: 10.1186/s12913-019-4725-6.
- Agreus L, Svardsudd K, Talley NJ, Jones MP, Stridsberg M, Parise H, et al. Significant over- and misuse of PPIs. *Lakartidningen.* 2021;118. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34216475/>.
- Horvath A, Rainer F, Bashir M, Leber B, Schmerboeck B, Klymiuk I, et al. The effects of a multispecies synbiotic on microbiome-related side effects of long-term proton pump inhibitor use: a pilot study. *Sci Rep.* 2020;10(1):3950. Doi: 10.1038/s41598-020-59550-x.
- Tsuda A, Suda W, Morita H, Takanashi K, Takagi A, Koga Y, et al. Influence of Proton-Pump Inhibitors on the Luminal Microbiota in the Gastrointestinal Tract. *Clin Transl Gastroenterol.* 2015;6(6). Doi: 10.1038/ctg.2015.20.
- Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(4):219-32. Doi: 10.1038/nri.2017.7.
- Madigan MT, Martinko JM, Bender KS, Buckley DH, Stahl DA. *Microbiologia de Brock - 14a Ed.* Artmed Editora; 2016.
- Weersma RK, Zhernakova A, Fu J. Interaction between Drugs and the Gut Microbiome. *Gut.* 2020;69(8):1510-19. Doi: 10.1136/gutjnl-2019-320204.
- Hojo M, Asahara T, Nagahara A, Takeda T, Matsumoto K, Ueyama H, et al. Gut Microbiota Composition Before and After Use of Proton Pump Inhibitors. *Dig Dis Sci [Internet].* 2018;63(11):2940-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29796911/>. Doi: 10.1007/s10620-018-5122-4.
- Yamamoto K, Ishigami M, Honda T, Takeyama T, Ito T, Ishizu Y, et al. Influence of proton pump inhibitors on microbiota in chronic liver disease patients. *Hepatol Intern [Internet].* 2019;13(2):234-44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30737678/>. doi: 10.1007/s10620-018-5122-4.
- Shi YC, Cai ST, Tian YP, Zhao HJ, Zhang YB, Chen J, et al. Effects of Proton Pump Inhibitors on the Gastrointestinal Microbiota in Gastroesophageal Reflux Disease. *Gen Proteom Bioinform [Internet].* 2019;17(1):52-63. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6520915/>. doi: 10.1016/j.gpb.2018.12.004.
- Wellhöner F, Döscher N, Tergast TL, Vital M, Plumeier I, Kahl S, et al. The impact of proton pump inhibitors on the intestinal microbiota in chronic hepatitis C patients. *Scand J Gastroenterol [Internet].* 2019;54(8):1033-41. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31361979/>. doi: 10.1080/00365521.2019.1647280.
- Pyo JH, Kim TJ, Lee H, Choi SC, Cho SJ, Choi YH, et al. Proton pump inhibitors use and the risk of fatty liver disease: A nationwide cohort study. *J Gastroenterol Hepatol [Internet].* 2021;36(5):1235-43. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32886822/>. Doi: 10.1111/jgh.15236.
- Takagi T, Naito Y, Inoue R, Kashiwagi S, Uchiyama K, Mizushima K, et al. The influence of long-term use of proton pump inhibitors on the gut microbiota: an age-sex-matched case-control study. *J Clin Biochem Nutrit [Internet].* 2018;62(1):100-5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5773837/>. Doi: 10.3164/jcfn.17-78
- Horvath A, Rainer F, Bashir M, Leber B, Schmerboeck B, Klymiuk I, et al. Biomarkers for oralization during long-term proton pump inhibitor therapy predict survival in cirrhosis. *Scient Rep. [Internet].* 2019;9(1). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31427714/>. doi: 10.1038/s41598-019-48352-5.
- Horvath A, Leber B, Feldbacher N, Steinwender M, Komarova I, Rainer F, et al. The effects of a multispecies synbiotic on microbiome-related side effects of long-term proton pump inhibitor use: A pilot study. *Scientif Rep. [Internet].* 2020;10(1). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32066847/>. Doi: 10.1038/s41598-020-59550-x.
- Fasullo M, Rau P, Liu DQ, Holzwanger E, Mathew JP, Guilarte-Walker Y, et al. Proton pump inhibitors increase the severity of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *World J Hepatol [Internet].* 2019;11(6):522-30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31293720/>. Doi: 10.4254/wjh.v11.i6.522.
- Brusselsaers N, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance proton pump inhibition therapy and risk of oesophageal cancer. *Cancer Epidemiol [Internet].* 2018;53:172-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29477057/>. Doi: 10.1016/j.canep.2018.02.004.
- Brusselsaers N, Lagergren J, Engstrand L. Duration of use of proton pump inhibitors and the risk of gastric and oesophageal cancer. *Cancer Epidemiol. [Internet].* 2019;62:101585. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31445426/>. Doi: 10.1016/j.canep.2019.101585.
- Lei WY, Wang JH, Yi CH, Liu TT, Hung JS, Wong MW, et al. Association between use of proton pump inhibitors and colorectal cancer: A nationwide population-based study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol [Internet].* 2021;45(1):101397. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32224118/>. Doi: 10.1016/j.clinre.2020.02.017.

Recebido: 14.03.2023

Aceito: 17.06.2024