

PROBLEMAS RELACIONADOS AOS MEDICAMENTOS EM PACIENTES QUE FAZEM O USO INDISCRIMINADO DE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS

DRUG-RELATED PROBLEMS IN PATIENTS WHO MAKE INDISCRIMINATE USE OF PROTON PUMP INHIBITORS

PROBLEMAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS EN PACIENTES QUE HACEN USO INDISCRIMINADO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

Cristiane Metzker Santana de Oliveira¹

Inglid dos Anjos Reis²

Juliana Leite Nunes da Silva³

Luanna da Silva Félix de Araújo⁴

RESUMO: **Objetivo:** Revisar sobre os potenciais problemas dos inibidores da Bomba de Prótons (IBPs). **Revisão bibliográfica:** Entende-se que, o uso indiscriminado de IBPs, acarretam sérios problemas para saúde, tais como a diminuição da absorção de nutrientes devido redução da acidez gástrica que diminui a absorção de vitamina B₁₂; redução da absorção de cálcio no qual ao inibirem a bomba de prótons da mucosa gástrica também inibem a bomba de prótons dos osteoclastos; redução da função leucocitária afetando o recrutamento de células inflamatórias. Ressaltando-se as indicações precisas de IBP para o uso profilático dos efeitos da LAMG. Sendo os IBPs os mais prescritos para o tratamento de refluxo Laringofaríngeo (RLF) e refluxo Gastroesofágico (RGE). **Considerações finais:** Entende-se que os problemas relacionados aos medicamentos em pacientes que fazem o uso indiscriminado de inibidores da bomba de prótons trazem sérias complicações de saúde ao paciente, esse problema pode ser atribuído devido a erros de prescrições e automedicação.

Palavras-Chave: Inibidores da Bomba de Prótons. Uso indiscriminado. Efeitos adversos.

ABSTRACT: **Objective:** To review potential problems with Proton Pump Inhibitors (PPIs). **Literature review:** To review the potential problems of Proton Pump inhibitors (IBPs). **Bibliographic review:** It is understood that the indiscriminate use of IBPs, entail serious health problems, such as the decrease in the absorption of nutrients due to the reduction in gastric acidity that decreases the absorption of vitamin B₁₂; reduction in the absorption of calcium in which by inhibiting the proton pump of the gastric mucosa they also inhibit the proton pump of the osteoclasts Highlighting the precise indications of IBP for the prophylactic use of LAMG effects. IBPs are the most prescribed for the treatment of laryngopharyngeal reflux (RLF) and Gastroesophageal reflux (GER). **Final considerations:** It is understood that drug-related problems in patients who make indiscriminate use of proton pump inhibitors bring serious health complications to the patient, this problem can be attributed due to prescription errors and self-medication.

Keywords: Proton Pump Inhibitors. Indiscriminate use. Adverse effects.

¹Universidade Federal de Salvador (UFBA), Salvador – BA.

² Universidade Salvador (UNIFACS), Salvador - BA.

³ Universidade Salvador (UNIFACS), Salvador - BA.

⁴ Universidade Salvador (UNIFACS), Salvador - BA.

RESUMEN: Objetivo: Revise los posibles problemas con los inhibidores de la bomba de protones (PPI). **Revisión bibliográfica:** Revisar los posibles problemas de los inhibidores de la bomba de protones (IBP). **Revisión bibliográfica:** Se entiende que el uso indiscriminado de IBP conlleva graves problemas de salud, como la disminución de la absorción de nutrientes debido a la reducción de la acidez gástrica que disminuye la absorción de vitamina B₁₂; reducción de la absorción de calcio en la que al inhibir la bomba de protones de la mucosa gástrica también inhiben la bomba de protones de los Destacando las indicaciones precisas de IBP para el uso profiláctico de los efectos de LAMG. Los IBP son los más prescritos para el tratamiento del reflujo laringofaríngeo (RLF) y el reflujo gastroesofágico (RGE). **Consideraciones finales:** Se entiende que los problemas relacionados con los medicamentos en pacientes que hacen el uso indiscriminado de inhibidores de la bomba de protones traen graves complicaciones de salud al paciente, este problema puede atribuirse debido a errores de prescripción y automedicación.

Palabras clave: Inhibidores de la bomba de protones. Uso indiscriminado. Efectos adversos.

INTRODUÇÃO

Os medicamentos inibidores da bomba de prótons (IBP) surgiram na década de 80, com o intuito de tratar distúrbios gástricos, reduzindo a produção de ácido clorídrico. São medicamentos destinados ao bloqueio da secreção ácida no estômago, aumentando o pH do estômago. Atuam inibindo as enzimas H⁺ /K⁺ - ATPase, impedindo a troca de H⁺ e K⁺, e se diferenciam no tratamento de doenças gástricas por inibir o último passo da produção de ácido clorídrico. Esse processo confere alta potência inibitória, levando esses fármacos a ser a primeira escolha terapêutica. (MULLIN JM, et al., 2009; MORSCHEL CF, et al., 2018).

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) são pró-drogas que requerem ativação em um ambiente ácido. Após a absorção no sistema circulatório, o pró-fármaco se difunde nas células parietais do estômago e se acumula nos túbulos secretores ácidos, onde é estimulado pela formação de sulfenamida tetracíclica catalisada por prótons de volta através da membrana do tubo. Em seguida, a forma ativada se conecta covalentemente ao grupo cisteína sulfidrílica de H⁺, K⁺-ATPase. Isso faz com que as moléculas da bomba parem de funcionar irreversivelmente. A secreção ácida regressa somente após a síntese de novas moléculas de bomba e sua inserção na membrana luminal, assegurar-se a supressão prolongada da secreção ácida (até 24-48 h), apesar da meia-vida no plasma ser muito menor do que a da secreção ácida do

composto original (o, 5-2 h). Por inibir a última etapa da produção de ácido os inibidores da bomba de prótons são, portanto, eficazes na supressão de ácidos, independentemente de outros fatores motivacionais. (GOODMAN; GILMAN, 2012).

Todos os anos, com o desenvolvimento da indústria farmacêutica, um grande número de medicamentos entra no mercado. Os IBPs (inibidores da bomba de prótons) não são exceção: são medicamentos amplamente utilizados no nosso cotidiano há muito tempo, geralmente por autoadministração, sem qualquer indicação médica causando danos ao paciente. Atualmente os IBP's disponíveis no mercado Brasileiro são: Omeprazol, Pantoprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Dexlansoprazol e Rabeprazol. (BRAGA MP, et al., 2011).

O omeprazol foi introduzido pela primeira vez para uso clínico como IBP em 1988. Ele foi o primeiro representante da classe a ser sintetizado e continua sendo o mais utilizado. Os IBP's são indicados para o tratamento em pacientes com hipergastrinemia, úlcera péptica duodenais refratárias a antagonistas H₂, esofagite de refluxo, Síndrome de Zollinger-Ellison, lesões gastrointestinais causadas por anti-inflamatórios não esteroidais, dispepsias, como componente na terapia para infecção por *Helicobacter pylori* e gastrite. (MORSCHER et al. 2018; ARAI; GALLERANI, 2011).

Estudos recentes realizados por Chinzon, et al. (2022) têm potencialmente associado os IBPs a alguns efeitos adversos, como o aumento do risco de fraturas relacionadas à osteoporose devido à interferência na absorção de cálcio e vitamina D, infecções intestinais e por *Clostridium difficile*, má absorção de vitaminas e minerais como vitamina B₁₂ e ferro, em além de relatos de demência, pneumonia, doença renal, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Uma questão adicional importante é se o uso crônico de IBP também levaria ao aparecimento de câncer gástrico.

Esse artigo tem como objetivo geral, analisar os problemas relacionados a medicamentos em pacientes que fazem o uso indiscriminado de inibidores da bomba de prótons. E tem como objetivos específicos lustrar a distinção entre o Refluxo Gastroesofágico (RGE) e o Laringofaríngeo (RLF), abordando as formas terapêuticas para tratamento, elucidar os malefícios insalubres e reações adversas relacionado ao efeito crônico de IBP's, e compreender os riscos do uso indiscriminado relacionado a lesão aguda da mucosa gástrica (LAMG) e o sangramento gastrointestinal.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

MALEFÍCIOS INSALUBRES E REAÇÕES ADVERSAS RELACIONADO AO EFEITO CRÔNICO DE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS (IBP'S).

Diminuição da absorção de nutrientes – vitamina B₁₂

Os IBPs reduzem a absorção de vitamina B₁₂, quando reduz o ácido estomacal. Essa ação está associada a uma mudança no ciclo do pepsinogênio, que requer a conversão do ácido estomacal em pepsina, que remove a vitamina B₁₂ dos alimentos ingeridos. Em pacientes idosos com atrofia gástrica pré-existente, isso pode ser devido a *H. pylori*, e seu uso crônico pode diminuir as concentrações de vitaminas B₁₂. (THOMSON AB, et al., 2010)

Segundo Ramos (2009), a vitamina B₁₂ está relacionada à proteína nos alimentos. Essa vitamina deve ser liberada das proteínas alimentares, ligada à proteína R e fator intrínseco, para ser absorvida no íleo terminal. O ácido estomacal promove o processo proteolítico que libera vitaminas da proteína do alimento ingerido. Os IBPs reduzem a absorção da vitamina B₁₂, possivelmente por inibir a proteólise gástrica e, assim, inibir sua liberação dos alimentos, reduzindo assim a biodisponibilidade da vitamina.

Estudos feitos por Al-sohaily e Duggan (2008), foi demonstrado que apenas pacientes com forte supressão ácida por vários anos consecutivos no tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison correm o risco de desenvolver deficiências de vitamina B₁₂ associadas, e estas devem ser monitoradas.

Redução da absorção de cálcio

Os osteoclastos são células envolvidas no processo de reabsorção e remodelação do tecido ósseo. Semelhante a mucosa gástrica, possui uma bomba de prótons que ejeta íons H⁺, criando um ambiente ácido que auxilia na desmineralização da matriz óssea. Os IBPs também inibem a bomba de prótons dos osteoclastos, inibindo a bomba de prótons da mucosa gástrica. Isso impede o metabolismo ósseo e leva ao risco de fraturas. (VESTERGAARD P, et al., 2006)

De acordo com Vianna, et al. (2010), os IBPs podem inibir a bomba de prótons osteoclástica, inibindo a reabsorção de cálcio, assim resultando em riscos de osteoporose e aumentando riscos de fraturas ósseas em indivíduos tratados a longo prazo e com altas doses.

Redução da função leucocitária

Os IBPs também podem afetar o recrutamento de células inflamatórias para locais de inflamação, um processo chave na defesa contra infecções. Os leucócitos são entregues ao local da infecção por meio de um processo de várias etapas controlado pela superfície endotelial e pela expressão de moléculas de adesão na superfície do leucócito. Estudos demonstraram que os IBPs levam à diminuição da expressão da molécula de adesão intercelular 1 e da molécula de adesão celular vascular 1, que também estão presentes no endotélio e na integrina b2 na superfície dos leucócitos, resultando em diminuição da adesão das células endoteliais à ativação celular. (YOSHIDA et al., 2000 apud RODRÍGUEZ, 2007).

RISCOS DO USO INDISCRIMINADO RELACIONADO A LAMG E O SANGRAMENTO GASTROINTESTINAL

A lesão aguda da mucosa gástrica (LAMG), ou “úlceras de estresse”, é uma condição clínica associada a respostas inflamatórias e simpáticas a trauma, queimaduras, choque ou sepse. O sangramento gastrointestinal relacionado a LAMG é um potencial complicação da doença crítica, cuja fisiopatologia dessas lesões ocorre devido ao rompimento da barreira mucosa que protege a acidez gástrica e está associada a reduções de prostaglandinas e óxido nítrico causadas por comorbidades sistêmicas. (BRITO GD, et al., 2020).

Desde o seu surgimento na década de 80, os IBPs tornaram-se amplamente disponíveis e suas prescrições cresceram exponencialmente. O conhecimento desatualizado dos profissionais de saúde sobre os efeitos da LAMG e sua profilaxia, criou uma situação global preocupante nas prescrições desses medicamentos. A redução da prescrição indiscriminada de IBP tornou-se o 2º ponto da campanha Choose Wisely. (BULGER J, et al., 2013).

Pesquisas mostraram, que em 84% e 68% dos usuários desses medicamentos, respectivamente, não tinham indicações precisas de IBP para o uso profilático. Altos níveis de inadequação foram encontrados em pacientes internados, muitas vezes sob prescrição médica, com deficiências significativas encontradas em unidades operacionais e UTIs. Intervenções são necessárias para melhorar essa importante prática de segurança do paciente no hospital. (KLATTE, et al., 2017; BRITO GD et al., 2020).

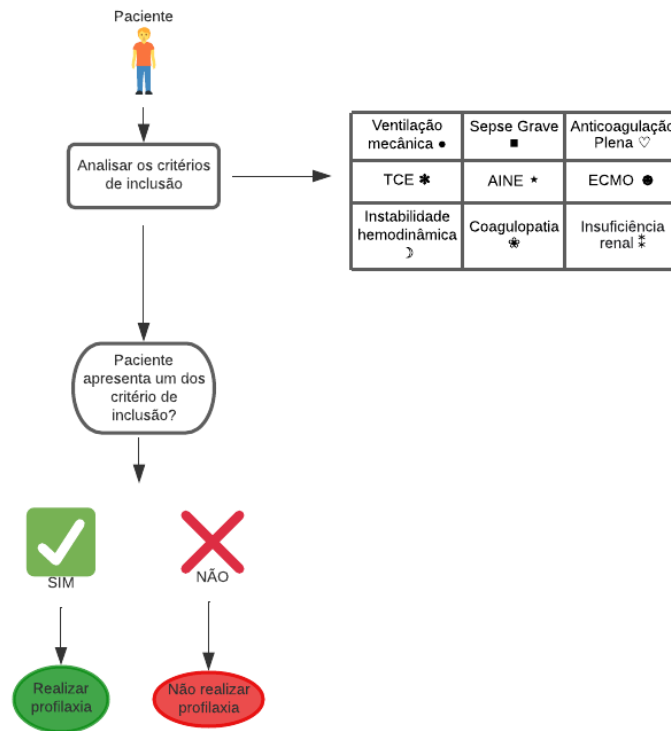
É possível que o excesso de prescrição ocorra pela ausência de regulamentação institucional e pelo aumento da popularidade do uso de IBP associado ao desconhecimento da comunidade profissional de saúde sobre as indicações de profilaxia e os efeitos colaterais do medicamento. Outra razão são a venda livre o que leva a um excesso da sua utilização desse fármaco, o que aumenta o uso indiscriminado por automedicação. (VIEIRA M; BORJA A, 2018).

É importante enfatizar a necessidade de mais pesquisas nessa área, pois os IBPs são um dos medicamentos mais utilizados em todo o mundo. Criação e implementação de protocolos para padronizar as práticas clínicas no ambiente hospitalar e melhorar os resultados clínicos. Nesse sentido, a fim de orientar e estabelecer um procedimento racional de prescrição de IBPs na profilaxia do LAMG, foi estabelecido um protocolo para o uso de IBPs na prevenção do dano agudo da mucosa gástrica (LAMG). (GISMONDI R, 2018).

Para facilitar a compreensão da ferramenta pelos especialistas, optou-se por desenvolver um fluxograma (Figura 1). Os critérios, estabelecidos no fluxograma, foram selecionados a partir da avaliação das evidências científicas, métodos de análise e síntese descritas baseadas no um estudo de Farrell et al (2017) e, Cook e Gordon (2018). Os critérios estabelecidos no fluxograma foram elaborados com o objetivo de identificar e avaliar pacientes de alto risco para LAMG. (COOK D; GORDON G, 2018; FARRELL et al., 2017).

Na Figura 1, se o profissional disser "sim" a qualquer critério de inclusão, é realizada a profilaxia com inibidores da bomba de prótons (IBPs), caso contrário não será realizada a profilaxia. Vale ressaltar também que, se os fatores ou condições de risco forem controlados, os medicamentos utilizados para a profilaxia de LAMG devem ser interrompidos.

Figura 1 - Fluxograma da indicação de inibidores da bomba de prótons na profilaxia de lesão aguda de mucosa gástrica (LAMG).



Nota: Desenvolvido através do *software* Lucid.

Legenda: ● Ventilação mecânica por mais de 48 horas.

■ Sepse (elevação aguda de o_2 ou mais pontos no escore de SOFA atribuída à infecção).

♡ Anticoagulação plena com heparina de baixo peso molecular (HBPM)

* TCE (Trauma Cranioencefálico) com Glasgow < 9 ou TRM (trauma raquimedular).

*Uso de anti-inflamatório não esteroide e/ou de agentes antiplaquetários.

☺ ECMO (oxigenação por membrana extracorpórea)

› Instabilidade hemodinâmica (especialmente hipotensão PAM < 60 mmHg).

☼ Coagulopatia (Plaquetas < 50.000, INR > 1.5 ou TTPa > 2x o valor de referência)

‡ Insuficiência renal com necessidade de diálise de forma intermitente ou contínua.

Fonte: Oliveira CMS, et al., (2022). Fundamentado em: COOK D e GORDON G, (2018); FARRELL et al., (2017); MALFERTHEINER et al, (2017).

Uma das limitações deste estudo é a introdução de um protocolo baseado em evidências no ambiente hospitalar, o que pode limitar sua aplicabilidade externa. Também não foi possível avaliar o impacto financeiro do protocolo, pois ainda não foi estabelecido em nenhuma instituição. No entanto, entendemos que esse processo legal pode ser adaptado para se adequar a diferentes realidades e ambientes hospitalares, levando em consideração sua singularidade.

DISTINÇÃO ENTRE O REFLUXO GASTROESOFÁGICO (RGE) E O LARINGOFARÍNGEO (RLF), ABORDANDO AS FORMAS TERAPÊUTICAS PARA TRATAMENTO

Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE)

São definidos o refluxo gastroesofágico e o refluxo laringofaríngeo, respectivamente, como o movimento do conteúdo gástrico para dentro do esôfago e para dentro da área laringofaríngea. A Doença do Refluxo gastroesofágico é o retorno involuntário e repetitivo do conteúdo do estômago para o esôfago. O refluxo ocorre por uma falha no esfíncter que existe na base do esôfago, este esfíncter funciona como uma espécie de válvula, que controla a passagem de materiais nessa região – tanto o que desce para o estômago quanto impedindo os sucos gástricos de subirem. Apesar de possuir a mesma base fisiopatológica, o RLF é considerado diferente da DRGE. (CASTELL DO, et al., 2004)

Diversos fatores estão encorpados na anatomia e fisiopatologia da Doença do Refluxo Gastroesofágico, sendo o mais relevante o Relaxamento Transitório do Esfíncter Inferior (RTEEI) do esôfago. Os indícios clínicos são azia, regurgitação (sintomático típico), tosse, dor torácica, asma, rouquidão e pigarro (sintomático atípico). Pacientes com este caso clínico de DRGE podem demonstrar complicações como estenose péptica, hemorragia e esôfago de Barrett, que é o fator predisponente mais nevrálgico para adenocarcinoma. A Iniciação do tratamento para manejo de pacientes com complicações tradicionais de DRGE (pirose ou regurgitação ácida), assintomático ou sinais de alarme (perda de peso, sangramento, dor ou dificuldade ao deglutir alimentos), é recomendado o tratamento empírico medicamentoso por 4 semanas ou 8 semanas consecutivas, sem necessidade da realização de Endoscopia Digestiva Alta (EDA) prévia. (MORSCHER CF, et al. 2018).

Doença do Refluxo Laringofaríngeo (RLF)

No momento em que o refluxo se encontra num caso ativo, a secreção ácida pode elevar-se e atravessar todo o esôfago, alcançando à garganta, podendo afetar assim ao nariz e pulmões. Assim, conforme sintomas descritos conclui-se o diagnóstico, o classificamos como Refluxo Laringofaríngeo (RLF), os sintomas mais comuns do RLF são irritação, queimação, secura na garganta, tosse crônica, que tende a ser pior a noite e ao acordar, rouquidão e pigarro. O paciente com Refluxo Laringofaríngeo (RLF) geralmente não apresenta azia e/ou regurgitação, já que a quantidade de líquidos e gases que retorna é pouco aparente. (BATISTA AO; DANTAS RO, 2022).

Diferentemente do diagnóstico do Refluxo Gastroesofágico, este tipo de refluxo (laringofaríngeo) não é realizado através de Endoscopia digestiva Alta, conforme os sintomas que afetam também o trato respiratório, os profissionais envolvidos no processo conseguem distinguir um diagnóstico. Além disso, pôde-se ser solicitado uma laringoscopia para a visualização e com confirmação com mais lucidez do caso clínico. O tratamento ideal para a melhora do sintomas e erradicação desta patologia, são orientações dietéticas e terapia medicamentosa com doses altas de Inibidores de Bomba de prótons, como por exemplo o Esomeprazol 40mg 12/12 ao dia, sendo esse a primeira alternativa terapia. (BATISTA AO; DANTAS RO, 2022).

Tratamento terapêutico e tratamento não-farmacológico.

O diagnóstico e tratamento do RGE e RLF são duas variantes do refluxo que quase sempre são diagnosticadas clinicamente. Em casos selecionados, vários exames complementares podem ser identificados, como nasofaringoscopia, endoscopia digestiva, pHmetria, biópsia e radiologia. A maioria dos pacientes com RGE ou RLF obteve bons resultados no tratamento clínico, baseado na mudança de alguns hábitos relacionados à qualidade de vida, como: mudanças na dieta; atividade física; além do uso de antiácidos, bloqueadores de bomba de prótons, drogas procinéticas, etc. Além das drogas, evite álcool e fumo. Os inibidores de bomba de prótons (IBPs) são os principais agentes terapêuticos para a doença do refluxo. Por serem a classe de medicamentos antagonistas da produção de ácido gástrico mais potente, os IBPs estão

entre as drogas mais prescritas atualmente, sendo precisamente controlado com uso de duas doses diárias de inibidor de bomba de prótons omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, rabeprazol ou esomeprazol. Contudo estes fármacos são atualmente utilizados para tratar doenças do refluxo gastroesofágico, dispepsia, infecção por *Helicobacter pylori*, esofagite de refluxo, úlcera péptica, entre outras condições (PABLO, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na situação atual, podemos concluir que os inibidores da bomba de prótons (IBPs), além de serem administrados de forma inadequada por pacientes sem orientação/prescrição médica, são prescritos erroneamente com consequências insalubres para a saúde da sociedade. Ressalta-se também a importância da utilização do protocolo na rotina e no atendimento clínico de cada paciente. Nesse sentido, é importante reforçar a necessidade de maiores intervenções nessa área, pois os IBPs estão entre os medicamentos mais utilizados em todo o mundo, reduzindo assim os efeitos adversos e garantindo o uso correto do medicamento. Portanto, é importante conscientizar a população e os prescritores para obter récipe e orientações mais adequadas, evitando a exposição desnecessária a possíveis fatores adversos.

REFERÊNCIAS

- 1.AL-SOHAILY S; DUGGAN A. Long-term management of patients taking proton pump inhibitors. Australian Prescriber, 2008. NPS MedicineWise. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2008.005>
- 2.ARAI A, GALLERANI SMC. Long Term Use of Proton Pump Inhibitors: Clinical Efficacy and Side Effects. 2011. Monograph (Specialization in Pharmacology) – Centro Universitário Filadélfia – Londrina. <https://web.unifil.br/pergamum/vinculos/000004/0000041E.pdf>
- 3.BATISTA AO; DANTAS RO. Correlation between symptoms and reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. Arquivos de Gastroenterologia, 2022. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202202000-34>
- 4.BRAGA MP, et al. Inibidores da bomba de prótons: Revisão e análise farmacoeconômica. Saúde, Santa Maria, (2011). 22365843. https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/HSE_URM_IBP_1204.pdf

5. BRITO GD, et al. Qualidade das prescrições de profilaxia para tromboembolismo venoso em um hospital universitário no Brasil. *Rev. Med (São Paulo)*. 2020. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.004018>
6. BUGER J, et al. Choosing wisely in adult hospital medicine: five opportunities for improved healthcare value. *J Hosp Med*. 2013. <https://doi.org/10.1002/jhm.2063>
7. CARDOSO DS, et al. Desenvolvimento de protocolo de inibidor de bomba de prótons na profilaxia da lesão aguda da mucosa gástrica: relato de experiência. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, 2022. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-viii8.30865>
8. CASTELL DO, et al. Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease oesophageal manifestations. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2004. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02238.x>
9. CHINZON D, et al. Safety of long-term proton pump inhibitors: facts and myths. *Arquivos de Gastroenterologia*, 2022. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202202000-40>
10. COOK D, GORDON G. Profilaxia contra hemorragia digestiva alta em pacientes hospitalizados. *New England Journal of Medicine*. 2018. <https://doi.org/10.1590/0102-672020210003e1587>
11. EDGAR. Doença do refluxo gastroesofágico: tratamento farmacológico. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2011. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302012000100009>
12. FARRELL B, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline.” *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. (2017): 354-364 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28500192/>
13. GISMONDI R. Quando usar inibidor de bomba de prótons como profilaxia de HDA?. *PEBMED*. 2018. Disponível em https://pebmed.com.br/quando-usar-inibidor-de-bomba-de-protons-como-profilaxia-de-hda/?utm_source=artigoportal. Acesso em: 5 ago. 2022.
14. GOODMAN, GILMAN: *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 12ª edição. Rio de Janeiro, McGraw-Hill, 2012, 2112 p.
15. KLATTE DCF, et al. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Progression of Chronic Kidney Disease. *Gastroenterology*, (2017). 153(3):702-710. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.046>
16. MALFERTHEINER P, et al. “Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks.” *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* (2017): 697-710. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.117>

17. MORSCHEL CF, et al. The relationship between proton pump inhibitors and renal disease. **Brazilian Journal of Nephrology**. (2018). <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2018-0021>
18. MULLIN JM, et al. Proton pump inhibitors: actions and reactions. *Drug Discovery Today*, (2009). <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2009.03.014>
19. NASI Ary, et al. Doença do refluxo gastroesofágico: revisão ampliada. *Arquivos de Gastroenterologia*, 2006. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032006000400017>
20. PABLO. Doença do refluxo gastroesofágico: tratamento farmacológico. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2011. <https://www.scielo.br/j/ramb/a/cx6sDWKMXSVrK5CLLRChcsw/?format=pdf&lang=pt>
21. RAMOS AR. Riesgos de la administración de los Inhibidores de la Bomba de Protones por tiempo prolongado. *Diagnostico*, Lima, 2009. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2042098618809927#articleCitationDownloadContainer>
22. RODRÍGUEZ LAG, et al. Use of Acid-Suppressing Drugs and the Risk of Bacterial Gastroenteritis. *Clinical Gastroenterology And Hepatology*, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.09.010>
23. THOMSON AB, et al. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World Journal of Gastroenterology*, Canadá, 2010. doi: 10.3748/wjg.v16.i19.2323
24. VIANNA, et al. Avaliação das prescrições contendo omeprazol e associações na farmácia pública de Governador Valadares, 2010.
25. VESTERGAARD P, et al. Proton pump inhibitors, histamine H₂ receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcified Tissue International*, 2006. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.09.010
26. VIEIRA MTPM; BORJA A. Uso contínuo de inibidores da bomba de prótons e seus efeitos a longo prazo. *Revista Oswaldo Cruz*. Edição 17. 2018. Disponível em http://revista.oswaldocruz.br/Contentpdf/Edicao_17_MARIANA_TOMAIN.pdf. Acesso em: 5 ago. 2022.