

EFEITOS EM LONGO PRAZO DE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS

PULMONARY SEQUESTRATION - LITERATURE REVIEW

ANA PAULA VAZ DE LIMA^{1*}, MÁRIO DOS ANJOS NETO FILHO²

1. Farmacêutica, graduada pela FACIMED, Especialista em Farmacologia Clínica pela UNINGÁ; 2. Prof. Dr. Adjunto da Disciplina de Farmacologia da UNINGÁ.

* Informar o endereço para correspondência farmacia@hmspacoal.com.br

Recebido em 10/09/2013. Aceito para publicação em 13/01/2014

RESUMO

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs), são medicamentos que inibem a enzima H^+/K^+ -ATPase (bomba de prótons) realizando a supressão ácida gástrica. A industrial farmacêutica cresce a uma velocidade impressionante, e muitos são os laboratórios que produzem os IBPs. No mercado, atualmente, existem seis representantes desta classe: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol e dexlansoprazol; um novo IBP, o tenatoprazol, ainda está em fase de teste. Neste contexto, o presente estudo propõe-se a revisar a literatura especializada disponível e assim expor informação sobre os IBPs, analisando o uso indiscriminado e muitas vezes errôneo desses medicamentos os quais podem trazer graves danos à saúde, mesmo que ainda não sejam dados científicos que confirmem os danos em longo prazo. Muito se tem falado e estudado sobre o assunto, inclusive relacionando os IBPs com o câncer de estômago, o adenocarcinoma, a deficiência de vitamina B12 e de Ferro.

PALAVRAS-CHAVE: Inibidores da Bomba de Prótons, uso indiscriminado, dano em longo prazo.

ABSTRACT

The proton pump inhibitors (PPIs) are drugs that inhibit the enzyme H^+/K^+ -ATPase (or proton pump) performing gastric acid suppression. The pharmaceutical industry is growing at an impressive rate, and there are many companies that produce PPIs. Today, there are six representative of this class: omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole, esomeprazole and dexlansoprazole; a new IBP, tenatoprazol still in the testing phase. On these context, the aims of this study was to review the literature available and thus expose information on PPIs, analyzing the indiscriminate usage and often erroneous

these drugs which can bring serious damage to health, even if not yet acted scientific data to confirm the damage long term. Much has been said and studied about it, including the relationship of PPIs with stomach cancer, adenocarcinoma, deficiency of vitamin B12 and Iron.

KEYWORDS: Proton Pump Inhibitors, indiscriminate use, damage long term.

1. INTRODUÇÃO

A cada ano, com o crescimento da indústria farmacêutica, inúmeros fármacos chegam ao mercado, com a promessa de resolver ou amenizar doenças. Com os IBPs (inibidores de bomba de prótons), não é diferente: são drogas amplamente utilizadas de forma crônica no nosso cotidiano e até hoje seu uso foi considerado inerte ao ser humano, justificando a ausência de controle sob a venda no varejo, por vezes realizada sem receituário específico.

Os IBP's demonstram excelentes resultados no tratamento de doenças dispepticas, e são as drogas de primeira escolha nos consultórios médicos. Há consenso de que eles podem ser prescritos de maneira segura, com base em estudos recentes, que evidenciam a relação entre o uso crônico destas drogas com alterações proliferativas da mucosa do fundo e corpo gástrico. Entretanto, é prudente que estudos constantes em grandes centros de pesquisa continuem sendo realizados¹.

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs), suprimem a secreção de ácido gástrico por meio de inibição específica da enzima H^+/K^+ -ATPase na superfície secretora da célula parietal gástrica. Embora haja diferenças farmacocinéticas, todos os representantes dessa classe são similares entre si, reduzindo em até 95% a produção diária de ácido gástrico. Devido à sua potência em inibir a se-

creação de HCl são usados para alívio rápido de dores e problemas gástricos, com a possibilidade de tratamento intermitente. Neste sentido, o uso crônico traz preocupação, pois os IBPs inibem irreversivelmente a enzima H^+/K^+ -ATPase. Segundo Rang & Dale (2007)² os IBPs são absorvidos e, do sangue, entram nas células parietais, depois nos canalículos. Sua meia-vida é de cerca de 1 hora e uma única dose diária afeta a secreção de ácido por 2-3 dias porque se acumula nos canalículos secretores. Com a dosagem diária, há efeito anti-secretor crescente por até 5 dias, depois do que se atinge um platô estável, se o uso regular do medicamento for mantido.

Até o presente estudo, não existe qualquer controle no uso de IBPs por pacientes. Assim, este trabalho tem como objetivo chamar a atenção para o uso indiscriminado dos IBPs e alertar para incidências de alterações gástricas em pacientes que fazem uso crônico de IBPs, além de estudar o tempo de uso do medicamento, apresentando dados da literatura.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Para o desenvolvimento desta revisão integrativa optamos pela proposta de Ganong (1987)³, obedecendo-se às seguintes etapas: 1) identificação da questão norteadora, seguida pela busca dos descritores ou palavras-chaves; 2) determinação dos critérios de inclusão ou exclusão da pesquisa em bases de dados online; 3) categorização dos estudos, resumindo e organizando as informações relevantes; 4) avaliação dos estudos pela análise crítica dos dados extraídos; 5) discussão e interpretação dos resultados examinados, contextualizando o conhecimento teórico e avaliando quanto sua aplicabilidade; 6) apresentação da revisão integrativa e síntese do conhecimento de cada artigo revisado de maneira sucinta e sistematizada.

No presente estudo a questão norteadora da revisão integrativa foi: qual o potencial danoso dos Inibidores da Bomba de Prótons motivadas por sua administração em longo prazo? Foram consultadas as bases de dados LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), a biblioteca SciELO (*Scientific Electronic Library on Line*) e PubMed (*National Center for Biotechnology Information - NCBI, U.S. National Library of Medicine*), incluindo-se os estudos que abordaram a temática dos Inibidores da Bomba de Prótons desde 1974 até 2013, independente do idiomas de publicação.

Foram utilizados os seguintes descritores controlados para a busca e também utilizados como palavras-chave: Inibidores da Bomba de Prótons (Proton Pump Inhibitors), uso indiscriminado (indiscriminate use), dano em longo prazo (long term damage).

3. DESENVOLVIMENTO

Fisiologia da Secreção Gástrica

A secreção gástrica sempre foi motivo de estudo, desde os tempos antigos, sendo descrito por BARON (1979), em "*A história da acidez gástrica*", relatando que, na Grécia Antiga, o ácido era definido como um líquido amargo e azedo, já existindo uma vaga noção do relacionamento entre acidez e úlceras. Foi percorrido um longo caminho desde então, até que, por fim, foi reconhecido que o suco gástrico era ácido⁴.

Segundo Goodman & Gilman (2010)⁵, a secreção de ácido gástrico é um processo contínuo e complexo, em que múltiplos fatores centrais e periféricos contribuem para uma meta comum: a secreção de H^+ pelas células parietais. As estruturas mais importantes para a estimulação da secreção de ácido gástrico no SNC incluem o núcleo motor dorsal do nervo vago, o hipotálamo e o núcleo do trato solitário.

A gastrina, que é produzida pelas células G do antro, sendo o indutor mais potente da secreção de ácido. A liberação da gastrina é estimulada por múltiplas vias, incluindo ativação do SNC, distensão local e componente químicos do conteúdo gástrico. Merece destaque o fato de que a gastrina também estimula a secreção ácida indiretamente⁵.

A concentração extremamente elevada de H^+ no lúmen gástrico requer mecanismo vigoroso de defesa para proteger o esôfago e o estômago. Assim, a secreção de uma camada de muco constitui importante defesa na proteção das células epiteliais gástricas.

O muco gástrico é solúvel quando secretado, porém forma rapidamente um gel insolúvel que reveste a superfície mucosa do estômago, retarda a difusão de íons e impede a lesão da mucosa por macromoléculas, como a pepsina⁵.

Com base nestas informações, podemos avaliar a complexidade da fisiologia da secreção gástrica ao mesmo tempo em que refletimos sobre o uso de fármacos IBPs, que modificam o padrão fisiológico, podendo trazer danos secundários motivados pelo uso em longo prazo.

Inibidores da Bomba de Prótons

Os IBPs são uma das classes de medicamentos mais utilizados mundialmente para o tratamento das doenças ácido-pépticas. Os IBPs já são a terceira mais vendida dos Estados Unidos, superada apenas pelos antipsicóticos e pelas estatinas, com mais de 100 milhões de receitas médicas e 13,9 bilhões de dólares em vendas em 2010⁶.

O primeiro IBP foi lançado na Europa em 1988, du-

rante um congresso de Gastroenterologia, realizado em Roma, e no ano seguinte nos Estados Unidos. Uma década após, verificou-se a expansão das suas indicações terapêuticas⁷.

O primeiro representante foi o benzimidazol, substituído pelo omeprazol, que inibe irreversivelmente a enzima H^+/K^+ -ATPase, a etapa terminal na via secretora de ácido.

O fármaco é uma base fraca e se acumula no ambiente ácido dos canalículos da célula parietal estimulada, onde é ativado. Os fármacos exigem ativação do ambiente ácido do canalículo secretor da célula parietal, isto é, trata-se de pró-drogas que atuam mais provavelmente do lado externo da membrana⁸.

Os IBPs fazem ligações irreversíveis com a enzima H^+/K^+ -ATPase e isso resulta no bloqueio da liberação de ácido até que novas enzimas sejam sintetizadas.

Após a sua absorção na circulação sistêmica, o pró-fármaco difunde-se nas células parietais do estômago e acumula-se nos canalículos secretores ácidos, onde é ativado pela formação de uma sulfenamida tetracíclica catalisada por prótons, restando o fármaco de modo que ele não pode difundir-se novamente através da membrana canalicular. A seguir a forma ativada liga-se de modo covalente a grupos sulfidríla de cisteínas na H^+/K^+ -ATPase, inativando irreversivelmente a molécula da bomba; como bloqueiam a etapa final na produção de ácido, os IBPs são efetivos na supressão ácida independentemente de outros fatores estimuladores⁵.

A secreção ácida só retorna ao normal após síntese e inserção de novas moléculas da enzima H^+/K^+ -ATPase na membrana apical das células parietais. Sendo assim, a inibição da secreção ácida persiste após eliminação plasmática das drogas, cuja meia-vida não é superior a 90 minutos. Com a interrupção de um tratamento adequado, o restabelecimento completo da secreção pode levar até 5 dias para ocorrer⁹.

Os IBPs são utilizados para o tratamento de distúrbios relacionados à secreção ácida do estômago como: alívio de sintomas e tratamento de distúrbios provocados por refluxo gastroesofágico, úlceras gástricas e duodenais, erradicação de infecção por *Helicobacter pylori*, prevenção e tratamento de danos causados pelo uso de anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), controle de quadros de hipersecreção ácida como na síndrome de Zollinger-Ellison e tratamento de sangramento do trato gastrointestinal alto.

Os IBPs foram aprovados para uma ampla variedade de indicações relacionadas a doenças acido-pépticas, não sendo surpreendente que esses fármacos estejam entre os mais amplamente prescritos nos Estados Unidos⁸. Mas, a maior preocupação, no entanto, é com os efeitos em longo prazo, devido à intensa supressão ácida que promove aumento na secreção de gástrica compensatória, com a consequente hipergastrinemia¹⁰.

Embora haja consenso de que os IBPs podem ser prescritos de maneira segura e por longo período de tempo, desde que haja acompanhamento médico, faz-se prudente que estudos de longo prazo, continuem sendo realizados em centros de pesquisa qualificados para observação do impacto temporal dos efeitos do medicamento sob seus usuários¹.

Farmacocinética

Uma vez no intestino delgado, os inibidores da bomba de prótons sofrem rápida absorção, ligam-se altamente às proteínas e são extensamente metabolizadas por CYP hepáticas, particularmente CYP2C19 e pelo CYP3A4⁵.

Em regimes de dose única diária, um número significativo da enzima H^+/K^+ -ATPase (70%) só é irreversivelmente inibido entre dois a cinco dias. Isso justifica a não-indicação de IBPs como sintomáticos, com seu uso por demanda¹¹. Porém, como nem todas as enzimas H^+/K^+ -ATPase ou nem todas as células parietais estão simultaneamente ativas, a supressão máxima da secreção ácida requer várias doses dos IBPs. Por exemplo, podem ser necessários 2 a 5 dias de terapia com uma dose única ao dia para obter a inibição de 70% das bombas observadas no estado de equilíbrio dinâmico⁵.

Goodman & Gilman (2010)⁵, afirmam que, como a inibição da bomba de prótons é irreversível, a secreção ácida permanece suprimida por 24 a 48 horas ou mais, até que ocorra síntese de novas enzimas H^+/K^+ -ATPase e sua incorporação na membrana luminal das células parietais.

Efeitos adversos e interações medicamentosas

Em geral, os IBPs causam notavelmente poucos efeitos adversos. Os mais comuns consistem em náuseas, dor abdominal, prisão de ventre, flatulências e diarreia. Foi relatada a ocorrência de miopatia subaguda, artralgias, cefaléias e exantemas cutâneos⁵, embora Penildon (2006)⁹, tenha afirmado que os IBPs são muito bem tolerados, mesmo em altas doses.

Na dose habitual (20 a 40mg/dia) o omeprazol inibe acima de 90% da secreção ácida de 24 horas na maioria dos pacientes, tornando muitos destes pacientes quase aclorídricos. Devido a esta potência terapêutica, reforçam-se dúvidas sobre a segurança do seu uso em longo prazo.

O secreção do ácido gástrico, por “*feedback*”, inibe a secreção endócrina da gastrina pelas células G, localizadas nas glândulas antrais (pilóricas). Se a acidez gástrica é nitidamente reduzida, as células G secretam quantidades aumentadas de gastrina, levando à hipergastrinemia. Como a gastrina é um hormônio trófico, a estimulação da proliferação e crescimento de células e tecidos pode

ser ativada indiretamente pelos IBPs. Há também uma compensação pela baixa cloridria através da “aceleração da produção” de células parietais, com crescimento excessivo dessas células no estômago. Então, quando a produção de ácido deixa de ser bloqueada pelos IBPs, o mecanismo de produção de ácido funciona de modo ainda mais intenso.

Assim, a utilização em longo prazo de omeprazol em humanos pode então relacionar-se com a proliferação de células e tumores carcinóides¹².

Estudos recentes sobre a administração de inibidores da bomba de prótons em animais (ratos e camundongos) tem mostrado a inibição da acidez gástrica, levando a hipergastrinemia, com hiperplasia celular e a observação de tumores carcinóides do estômago e cólon nos animais testados, embora tais fenômenos não tenham sido constatados em seres humanos. Estudos em ratos indicam que administração em longo prazo de IBPs provocou hiperplasia das células semelhantes a células enterocromafins e desenvolvimento de tumores carcinóides gástricos⁵.

Menegassi *et al.* (2010)¹ concluíram que ocorrem alterações proliferativas de mucosa oxíntica em indivíduos em uso crônico de IBPs. Houve significância estatística na associação entre idade e alterações celulares proliferativas.

Os efeitos adversos incomuns incluem síndrome de hipersecreção ácida de rebote, fraturas por fragilidade, nefrite intersticial, distúrbios eletrolíticos, pneumonia, infecção entérica¹³.

Os clínicos devem estar cientes destes potenciais efeitos adversos e garantir que os IBPs sejam utilizados adequadamente e quando os benefícios forem claramente superiores a qualquer efeito nocivo.

Além disso, a redução da acidez estomacal pode produzir implicações negativas para a absorção de nutrientes que o corpo obtém da dieta, como é o caso do tratamento crônico com omeprazol, que diminui a absorção de vitaminas B12; todavia, é necessário registrar que a relevância clínica desse efeito não está bem esclarecida.

Há ainda estudos que relacionam o uso crônico com a má absorção do cálcio pelos ossos podendo levar assim a osteoporose. Os pesquisadores descobriram que, estatisticamente, a chance de uma dessas pessoas ter uma fratura de bacia era 44% maior se fazia uso de um inibidor de bomba de prótons por mais de um ano. Quanto mais longo o tempo de consumo do medicamento, maior a probabilidade de fraturas. A FDA, em 2010, anunciou que deveria haver uma mudança nas bulas dos IBPs contendo a informação de que poderia haver um possível risco de fratura com uso desta classe de medicamentos¹⁴.

Como o metabolismo dessas drogas é predominante hepático e ocorre interação com o citocromo P450 *in*

vitro, há risco potencial de inibição do metabolismo hepático de outras drogas, como a varfarina, cetoconazol, fenitoína, claritromicina e diazepam⁹. Os ésteres de ampicilina e os sais de ferro também podem sofrer inibição metabólica pelo uso de IBPs.

“Benefícios” da utilização terapêutica crônica dos IBPs

Goodman & Gilman, (2010)⁵ postulam que os IBPs são utilizados principalmente para promover a cicatrização de úlceras gástricas e duodenais e para tratar a doença por refluxo gastroesofágico (DRGE), incluindo esofagite erosiva, que é complicada ou refratária ao tratamento com antagonistas do receptor H₂.

O sucesso dos agentes supressores de secreção ácida em uma variedade de afecções depende criticamente de sua capacidade de manter o pH intragástrico acima de determinado alvo, geralmente de 3 a 5; esse alvo varia, em certo grau, com a doença a ser tratada.

Estudos recentes indicam que o consumo exagerado dos fármacos IBPs está diretamente ligado a deficiência do Ferro e Magnésio, minerais fundamentais ao metabolismo humano, que estão relacionados ao aumento da susceptibilidade à pneumonia, infecções entéricas (intestinais), fraturas, entre outros problemas já relatados. Há também dezenas de estudos relacionando o uso crônico de alguns representantes da classe com a depressão¹⁵.

No tratamento de sintomas dispépticos e na dispepsia funcional, os benefícios dos IBPs parecem promissores, mas são semelhantes aos dos Anti-H₂. A literatura mostra que os antagonistas dos receptores H₂ da histamina, como por exemplo, a Ranitidina, tem a mesma indicação clínica que os IBPs, para a maioria das doenças gástricas.

Estudos indicam que os IBPs têm ação rápida, mas há uma grande porcentagem de recidivas dos sintomas após um período do uso. Isto porque, quando se administra um IBPs, não se está promovendo a cura, mas tão somente promovendo-se o alívio dos sintomas; com isso, o medicamento que parecia resolver todos os problemas gástricos está em xeque.

Segundo Rang & Dale (2007)², os antagonistas do receptor H₂ inibem competitivamente, as ações da histamina, mas seu principal uso clínico é como inibidor da secreção de ácido gástrico. Podem inibir a secreção de ácido estimulada pela histamina, pela gastrina e pela acetilcolina; a secreção de pepsina também cai com a redução de volume do suco gástrico. Numerosos ensaios clínicos indicam que também promovem fechamento de úlceras duodenais. Doenças relacionadas à hipersecreção ou hipersensibilidade à secreção gástrica, tais como esofagite de refluxo (associada ou não a hérnia de hiato) também foram tratadas de modo exitoso com os antagonistas H₂.

Seria mais prudente que os doentes com sintomas ligeiros de DRGE e/ou os que não têm uma doença demonstrada serem frequentemente tratados com terapêuticas alternativas, incluindo antagonistas dos receptores H₂, fazendo algum tipo de restrição ao tratamento com IBPs em longo prazo quando não há diagnóstico clínico confirmado, ou sempre que este intercâmbio de drogas seja possível.

Por ser capaz de bloquear a produção do ácido e não ter evidências de estarem ligados diretamente ao câncer de estômago seria mais seguro o uso de antagonistas do receptor H₂, no tratamento da maioria das doenças ulcero-pépticas. Contudo, ainda há uma forte tendência, embora questionável de que se deva promover a prevenção de “problemas futuros”, deixando a orientação para adoção de cuidados não-farmacológicos em segundo plano; talvez porque a orientação para modificação de hábitos cotidianos demande mais tempo do que o tempo necessário para que o doente compreenda o regime de administração do medicamento.

4. CONCLUSÃO

Com base no apresentado, é possível sugerir que o controle das doenças ácido-pépticas traz mais qualidade de vida aos pacientes crônicos; neste contexto, os IBPs têm sido os medicamentos de primeira escolha para supressão da secreção de ácido.

O uso deliberado dos IBPs, por automedicação ainda é um grande problema no Brasil; à este fato soma-se o desconhecimento pela maioria dos profissionais da saúde dos potenciais problemas relacionados ao uso indiscriminado e por longos períodos de tempo dos IBPs.

Embora haja estudos comprovando que os IBPs são sem dúvida os mais potentes inibidores da secreção ácida gástrica disponíveis no mercado, indispensáveis para prevenção e tratamento de doenças ácido-relacionadas, a inibição da secreção ácida produzida por esta classe de medicamentos pode relacionar-se com a hiperplasia ou a hipertrofia celular presentes no estômago.

Os antagonistas dos receptores H₂, como a Ranitidina poderiam ser utilizados preferencialmente aos IBPs em longo prazo sempre que este intercâmbio de drogas seja possível.

REFERÊNCIAS

- [1] Menegasse VS, *et al.* Prevalência de alterações proliferativas gástricas em pacientes com uso crônico de inibidores de bomba de prótons. *Arq Bras Cir Dig.* 2010; 23(3): 145-9.
- [2] Rang & Dale: *Farmacologia / H. P. Rang, et al.* 6. ed. Rio de Janeiro; Elsevier 2007; 385-90.
- [3] Ganong LH. Integrative reviews of nursing research. *Res Nurs Health*, 1987; 10(1):1-11.

- [4] Abrahão S, Goldenberg S, *et al.* Efeito da ranitidina e do omeprazol sobre o pH gástrico em cães. *Acta Cir Bras.* 1999; 14(1).
- [5] Goodman & Gilman. *As bases farmacológicas da terapêutica.* Editor: Laurence L. Brunton, John S. Lazo. Keith L. Parker; 11. ed. Porto Alegre, AMGH; 2010:869-81.
- [6] Saúde, 2012. Uso prolongado de remédio para refluxo pode ser prejudicial, Consumo prejudica a absorção de nutrientes e vem sendo associado a aumento no risco de fraturas ósseas, infecção bacteriana e até pneumonia. Disponível em: <http://saude.ig.com.br/minhasaude/2012-06-29/uso-prolongado-de-remedio-para-refluxo-pode-ser-prejudicial.html>. Acesso em: 10 set. 2013.
- [7] Freitas JA, LIMA LMP, *et al.* Avaliação da eficácia, segurança e tolerabilidade de rabeprazol no tratamento de doenças ácido-pépticas. *Arq Gastroenterol.* 2002; 39(1): 60-5.
- [8] Katzung BG. *Farmacologia Básica & Clínica.* 8. ed. Rio de Janeiro; Guanabara 2003;925.
- [9] Silva P. *Farmacologia.* 7. ed. Rio de Janeiro; Guanabara 2006; 885-6
- [10] Hoefler R, Leite BF. Segurança do uso contínuo de inibidores da bomba de prótons. *Boletim Farmacoterapêutica.* Ano XIV. 2009; 01 e 02. Disponível em: http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/70/083a08_8_farmacoterapAutica.pdf. Acesso em: 28 Ago 2013.
- [11] Brasil. Ministério da Saúde. Wannmacher, L. Indicações e Seleção de Inibidores da Bomba de Prótons <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Tema12-Bomba de Protons.pdf> Acesso em: 28 Ago 2013
- [12] Braga MP, *et al.* Inibidores da bomba de prótons: Revisão e análise farmacoeconômica. *Revista Saúde (Santa Maria);* 2011; 37(2)
- [13] Melbourne, Austrália Publicado em *Global Family Doctor* 2011. Inibidores da bomba de prótons - efeitos adversos incomuns. Disponível em: <http://www.sbmfc.org.br/default.asp?siteAcao=mostraPagina&paginaId=748>. Acesso em: 10 set. 2013.
- [14] News.Med.Br, 2006. Tratamento a longo prazo e com altas doses de inibidores da bomba de prótons está associado ao risco aumentado de fraturas ósseas, segundo artigo publicado no JAMA. Disponível em: <http://www.news.med.br/p/pharma-news/10447/tratamento-a-longo-prazo-e-com-altas-doses-de-inibidores-da-bomba-de-protons-esta-associado-ao-risco-aumentado-de-fraturas-osseas-segundo-artigo-publicado-no-jama.htm> Acesso em: 10 set. 2013.
- [15] Sorrentino V. Estudos Relacionam Omeprazol com Depressão e Câncer de Estômago. Disponível em: <http://www.blogdodrivictorsorrentino.com/2012/06/estudos-relacionam-omeprazol-com.html>. Acesso 02 Set 2013.

