

IMPLICAÇÕES DO USO PROLONGADO DE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS RELACIONADOS A SUSCEPTIBILIDADE DE DOENÇAS

IMPLICATIONS OF PROLONGED USE OF PROTON PUMP INHIBITORS RELATED TO DISEASE SUSCEPTIBILITY

FERNANDA SOARES FIDALGO **SANCHES**¹, ANDRELINA SOUSA **DANTAS**¹, RODRIGO GEMAQUE DE **SOUZA**¹, CARLA DE CASTRO **SANT' ANNA**^{2*}

1. Acadêmico do curso de graduação em Farmácia da Universidade da Amazônia; 2. Professora do curso de Farmácia da Universidade da Amazônia; Graduada em Licenciatura em Biologia (CESUPA); Especialista em Hematologia e Imunologia com ênfase clínico-laboratorial e banco de sangue e em Biologia Computacional (PPGOCM) da UFPA; Patologia das Doenças Tropicais, tendo como linha de pesquisa genética e biologia molecular das hepatites virais; em Oncologia e Ciências Médicas (PPGOCM) da UFPA.

* Universidade da Amazônia – Unama - Av. Alcindo Cacela, 287, Umarizal, Belém, Pará, Brasil. CEP: 66060-000. santannacarla@yahoo.com.br

Recebido em 02/12/2021. Aceito para publicação em 20/12/2021

RESUMO

O uso contínuo dos Inibidores da Bomba de Prótons (IBP's) é resultante da imediata eficácia no tratamento e alívio dos desconfortos gastrintestinais enfrentados pelos usuários, em especial, aqueles que fazem uso da polifarmácia como os idosos. No entanto, pesquisas apontam possíveis riscos diante da administração prolongada e/ou indiscriminada desses medicamentos. O objetivo deste trabalho foi demonstrar as implicações do uso prolongado dos IBP's, confrontando os possíveis riscos à saúde como: alterações na microbiota estomacal, má absorção nutricional, vulnerabilidade imunológica associada à suscetibilidade de proliferação de infecções e doenças virais, fúngicas e, até mesmo, doenças do refluxo gastroesofágico (DRGE). Por meio de uma revisão da literatura buscou-se discutir os danos mais potencialmente resultantes do tratamento extensivo com IBP's e as diversas susceptibilidades patogênicas para o organismo humano. Para este estudo, foi realizado um levantamento bibliográfico nos idiomas português, inglês, espanhol, coreano e francês, nas bases: Scielo, PubMed, PEBMED, NCBI, SAGE e CAPES. O recorte de tempo compreendido na pesquisa incluiu artigos científicos a partir de 2015 a 2021. A seguir foram levantados resultados para destacar os riscos reais e recomendações, tendo em vista a solução do problema estudado.

PALAVRAS-CHAVES: Inibidores de Bomba de Prótons; Uso Contínuo; Polifarmácia; Microbiota; Deficiência absorptiva.

ABSTRACT

The continuous use of Proton Pump Inhibitors (PPIs) is a result of the immediate effectiveness in the treatment and relief of gastrointestinal discomforts faced by users, especially those who make use of polypharmacy, such as the elderly. However, researches point out possible risks in face of the prolonged and/or indiscriminate administration of these drugs. The objective of this study was to demonstrate the implications of the prolonged use of PPI's, confronting possible health risks such as: changes in the stomach microbiota, nutritional malabsorption, immunological vulnerability associated with the susceptibility of proliferation of infections and viral, fungal and even viral diseases. gastroesophageal reflux disease

(GERD). Through a literature review, we sought to discuss the damage most potentially resulting from extensive treatment with PPIs and the various pathogenic susceptibilities for the human body. For this study, a bibliographic survey was carried out in Portuguese, English, Spanish, Korean and French, in the following databases: Scielo, PubMed, PEBMED, NCBI, SAGE and CAPES. The time frame included in the research included scientific articles from 2015 to 2021. Next, results were raised to highlight the real risks and recommendations, with a view to solving the problem studied.

KEYWORDS: Proton Pump Inhibitors; Continuous use; Polypharmacy; Microbiota; absorptive deficiency.

1. INTRODUÇÃO

Os inibidores da bomba de prótons (IBP's) representam a categoria de medicamentos antissecretoras de ácido mais utilizadas para o tratamento de diversas condições, como doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), dispepsia, esofagite de refluxo, úlcera péptica, de condições hiper-secretoras e como parte da terapia de erradicação da bactéria *Helicobacter pylori*^{1,2,3}. Contudo, aproximadamente 25% a 70% das pessoas recebem uma prescrição de IBP's inadequada⁴. Fatores de morbidade com o uso contínuo, tais como, anemia, deficiências nutricionais, aumento do risco de fraturas, doenças renais e infecções fúngicas são ocorrências preocupantes⁵. Além disso, esta prática de uso contribui para a polifarmácia situando as pessoas em risco de possíveis interações medicamentosas⁴. Em consequência à elevação da prescrição e ao uso inadequado dessa categoria de medicamentos, manifesta-se a necessidade da ampliação do estudo dos efeitos do uso contínuo dos medicamentos a longo prazo³. Uma vez que são conhecidos por serem medicamentos de grande eficácia na redução da secreção de ácido gástrico, são frequentemente vistos como medicamentos seguros e bem tolerados⁶. Os IBP's, representados pelo omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol e pantoprazol estão entre a classe de medicamentos amplamente prescritos no

mundo. São indicados para o tratamento e prevenção de diversas desordens gastrointestinais — sejam elas de origem patológicas, digestivas e/ou principalmente derivados da utilização de outros medicamentos⁷ —, por serem de fácil acesso, de baixo custo e livre dispensa para a compra, o que facilita a automedicação e o uso sem controle. Dentre os tipos, o omeprazol configura o primeiro da classe dos inibidores a ser sintetizado e permanece, atualmente, como o mais utilizado^{8,9,10}.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Para esta pesquisa foi realizada uma revisão da literatura, com a utilização de artigos científicos, livros, *guidelines* e cartilhas disponibilizados on-line e selecionadas por meio dos principais bancos de periódicos: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *National Library of Medicine* (PubMed), *PEBMED*, *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), Sala de Apoio à Gestão Estratégica (SAGE) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), além de sites de departamento de saúde como a *Food and Drug Administration* (FDA) e instituto Fio Cruz.

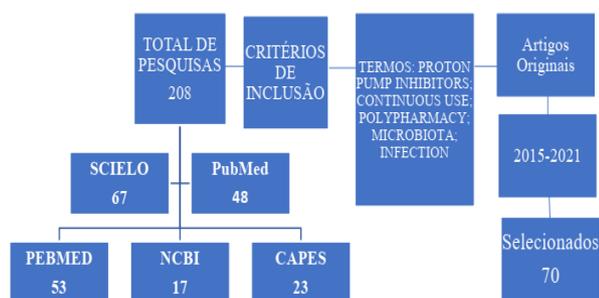


Figura 1. Método da pesquisa

Para o método de busca, análise e seleção dos dados, utilizaram-se combinações de palavras-chave na língua Inglesa, realizada a coleta dos artigos achados nos idiomas português, Inglês, Francês, Espanhol, Coreano e Italiano.

Ao final do levantamento bibliográfico, como critério de inclusão, foram utilizados os trabalhos que apresentaram relevância a temática abordada, os achados clínicos com aspectos farmacológicos fundamentais para tal desenvolvimento e àqueles de categorias originais totalizando 68, compreendidos no período de 2015 – 2021, excluídos as revisões da literatura e os que não se fizessem pertinentes a temática apresentada.

3. DESENVOLVIMENTO

Formação do ácido clorídrico e Farmacologia dos IBP's

O PH estomacal ideal reside no lado ácido e é secretado por volta de 1,5 a 3,5 de acidez, aproximadamente, mantendo um estado mais baixo quando o alimento está sendo digerido e mais alto (5,0 e 6,0) quando o estômago está vazio^{11,12}. Entre as várias

funções desempenhadas pelo HCL, ressalta-se a proteção contra patógenos externos e o auxílio na digestão dos alimentos. Essa secreção é dividida em três fases (cefálica, gástrica e intestinal), sendo composta por ácido clorídrico (HCL), pepsinogênio, fator intrínseco, muco, gastrina e histamina¹³.

Para a formação do ácido gástrico, as células parietais das glândulas oxínticas, localizadas nas superfícies internas do corpo e do fundo do estômago, trabalham por meio de uma regulação realizada por sinais endócrinos, nervosos e celulares. Quando ativadas, as células parietais secretam solução ácida contendo cerca de 160mmol/L de HCL, com um pH ao redor de 0,8 e com concentração de íons hidrogênio cerca de 3 milhões de vezes maior do que a do sangue arterial. Para que ocorra a etapa final de criação do ácido clorídrico nos canalículos intracelulares ramificados da célula parietal é necessária uma sucessão de mecanismos químicos que tem como principal fonte de energia a bomba de hidrogênio-potássio (H⁺-K⁺-adenosina trifosfatase [ATPase])¹⁴.

A ativação da bomba de hidrogênio-potássio se inicia por meio dos receptores que estão localizados na membrana basolateral das células parietais, em resposta ao estímulo da gastrina, histamina e acetilcolina. A gastrina, além de estimular a secreção ácida diretamente, ainda estimula as células enterocromafínicas a secretar histamina. Esses receptores estimulados induzem cascatas intracelulares por meio de segundos mensageiros. Quando a célula parietal é estimulada em resposta ao cheiro, visão ou ingestão dos alimentos, as membranas tubo vesiculares, onde a ATPase se encontra, fundem-se com a membrana dos canalículos secretórios, expondo a ATPase ao K⁺ extracelular, fazendo com que ela comece a secretar prótons (H⁺)¹⁵.

Dessa forma, os IBP's são pró-fármacos que irão se ativar no meio ácido do estômago, ligando-se de forma covalente aos grupos sulfidríla da H⁺-K⁺-adenosina trifosfatase [ATPase], tendo como objetivo suprimir esta última etapa química e inativando-a de forma irreversível, fazendo com que a secreção de ácido se normalize apenas com a síntese de novas ATPases¹⁶.

Esses medicamentos são capazes de manter o pH intragástrico superior a 4 por 10 até 18 horas por dia^{17,18}. Embora a meia vida plasmática do omeprazol, por exemplo, seja curta (até 2 horas), esse fármaco possui ação farmacológica por um período de 3 a 4 dias, e após 5 dias de terapia contínua atingido um patamar estável de secreção ácida suprimida. Essa supressão ácida auxilia na recuperação de úlceras, inflamações da mucosa e sintomas relacionados a doenças pépticas^{19,20,21}.

4. DISCUSSÃO

Para grande parte dos usuários que fazem tratamento a longo prazo com IBP's, é necessário que se faça uma reavaliação, considerando que²²: Os efeitos adversos dessas drogas devem ser considerados com seriedade devido ao seu uso generalizado. Um estudo na Hungria revelou que a idade média dos usuários de IBP's era de

65 anos, com um intervalo mínimo de tratamento de seis meses. E um quinto da população estendeu o uso por mais de cinco anos²³. Do ponto de vista da economia do paciente e da economia da saúde, as doses médias excessivas em longo prazo parecem mais favoráveis, no entanto, doses cumulativas mais altas de IBP's podem produzir mais efeitos colaterais e custos desnecessários.

Alteração da Microbiota estomacal com uso de IBP's

A microbiota intestinal é composta por mais de 10¹³ microorganismos, incluindo bactérias, leveduras, arqueias e vírus. A microbiota intestinal bacteriana — a mais estudada até hoje — compreende mais de 500 espécies e contém 100 vezes mais genes do que as células humanas²⁴.

O microbioma humano fornece um ecossistema interno fundamental para numerosos processos fisiológicos, dentro dos quais se podem destacar: a proteção contra agentes patogênicos; processamento de nutrientes; estimulação de angiogênese; desenvolvimento e manutenção da barreira epitelial intestinal; manutenção do sistema imunitário; entre outras, evoluindo assim conjuntamente com o hospedeiro para formar um superorganismo²⁵.

Estudos recentes relatados por Malfertheiner *et al.*³ (2017) e Bruno *et al.* (2019)³ indicam que os IBP's são capazes de alterar a microbiota do indivíduo em todos os segmentos do trato gastrointestinal (esôfago, estômago, intestino delgado e cólon) e podem contribuir para o desenvolvimento da disbiose². Além disso, a hipocloridria gástrica causada pelos IBP's favorece não apenas a sobrevivência, mas a migração de bactérias do trato gastrointestinal superior para áreas inferiores, levando à proliferação de bactérias patogênicas, que podem contribuir para o surgimento de distúrbios gastrointestinais^{3,8}.

A figura a seguir baseada em um estudo realizado por Bruno *et al.* (2019)³, sobre a microbiota humana, demonstra as alterações e as mudanças causadas no microbioma gastrointestinal pelo uso prolongado dos inibidores. Devido à hipocloridria gástrica induzida pelos IBP's que também podem causar alterações significativas na composição da microbiota intestinal⁸.

A microbiota intestinal tem um papel fundamental nos processos metabólicos, nutricionais, fisiológicos, defensivos e imunológicos do corpo humano e sua composição está intimamente relacionada à saúde dos indivíduos e às doenças por eles vivenciadas. Mudanças nesse equilíbrio microbiano, ou seja, a disbiose podem promover e influenciar o curso de muitas doenças intestinais e extra-intestinais^{26,27}.

Pode-se observar a partir da Figura 2, por exemplo, os efeitos dos anti-secretores na microbiota esofágica, que demonstram que o tratamento com IBP's pode alterar a microbiota esofágica, causando um aumento na abundância de *Firmicutes* e uma diminuição na abundância de *Bacteroidetes* e *Proteobacteria*²⁸. Essa evidência, obtida por aspirados e biópsias, sugere que algumas famílias bacterianas podem colonizar um

esôfago exposto a refluxos menos ácidos. Hipoteticamente, a terapia com IBP's por si só poderia predispor os pacientes a *conditions for the esophagus adenocarcinoma* (CEA), provavelmente por meio da colonização de micróbios não gástricos capazes de produzir nitrosaminas, que são conhecidos por possuir potencial carcinogênico tanto para CEA quanto para carcinoma escamoso de esôfago²⁹.

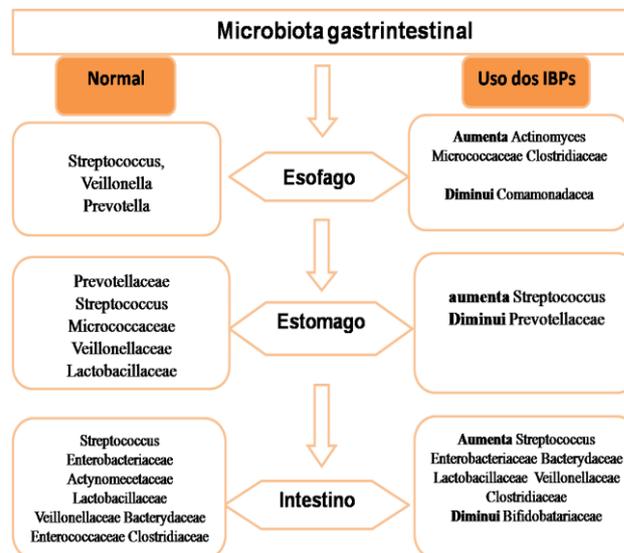


Figura 2. Efeitos dos anti-secretores na microbiota. Fonte: Bruno *et al.* (2019)³.

Também, é possível observar que microbiota gástrica estomacal normal é composta, principalmente, por *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, sendo os de gêneros mais abundantes *Streptococo*, seguido pela *Veillonella*, *Prevotella*, *Fusobacterium Rothia*²⁹. Os inibidores têm efeitos desfavoráveis nas funções gástricas e nos mecanismos de defesa do hospedeiro³⁰. A hipocloridria promove a redução da diversidade microbiana e o crescimento de micróbios que apresentam potencial genotóxico, com aumento das funções bacterianas do nitrato/nitrito redutase envolvidas no câncer. Valores elevados de pH gástrico podem dar origem a um equilíbrio bacteriano diferente, caracterizado por um aumento significativo nas bactérias orais como *Peptostreptococcus stomatis*, *Streptococcus anginosus*, *Parvimonas micra*, *Slackiaexigua* e *Dialister pneumosintes*³¹.

Por meio da indução de diferentes vias metabólicas, tais bactérias podem ter um papel na progressão do câncer gástrico (CG). Em relação ao trato intestinal, as famílias bacterianas predominantes são *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* e *Fusobacteria*, anaeróbios facultativos, como *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Escherichia*, *Actinomyces* e abrigam anaeróbios como *Veillonella*, *Prevotella* e *Fusobacterium* são os gêneros mais abundantes^{31,32}.

O tratamento crônico com IBP's tem forte impacto sobre a microbiota do intestino delgado em particular, que causa um supercrescimento bacteriano no intestino

delgado (SIBO), e provavelmente, isso se deve à perda da barreira defensiva do ácido gástrico³³.

Deficiência absorptiva nutricional derivada do uso de IBP'S's

Considerando que o uso livre e prolongado de Inibidores da Bomba de Prótons (IBP's) tem sido associado a várias preocupações de segurança dos pacientes, alguns dos efeitos adversos são a má absorção de minerais e de vitaminas ligados ao uso contínuo dessa classe. A exemplo, podem causar baixos níveis de magnésio, cálcio, ferro e vitamina B12 devido à absorção intestinal reduzida^{34,35}.

Com base em relatos de casos, a *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA emitiu um alerta em 2011 relatando que o uso de IBP's pode causar baixos níveis de magnésio sérico se tomado por períodos prolongados de tempo e observou que a suplementação de magnésio por si só pode não corrigir o baixo nível de magnésio sérico ou níveis de sódio, a menos que o *proton pump inhibitors* (PPI) seja descontinuado³⁶. Assim, uma meta-análise³⁷ de nove estudos observacionais, incluindo 109.798 participantes, descobriu que os usuários de PPI tinham um risco 40% maior de hipomagnesemia em comparação com os não usuários. Acredita-se que o mecanismo de queda do magnésio induzida por PPI deriva dos efeitos da droga no potencial transitório do receptor melastina (TRPM) seis e sete canais de cátions responsáveis para transporte de magnésio no intestino delgado distal e intestino grosso³⁸.

Embora o mecanismo exato pelo qual os PPI's podem causar fratura óssea não seja claro, duas hipóteses aventadas incluem a interferência na absorção de sais de cálcio e a inibição da remodelação óssea³⁹. A primeira hipótese propõe que a hipocloridria pode interferir na absorção dos sais de cálcio, levando ao hiperparatireoidismo secundário e subsequente reabsorção óssea para manutenção dos níveis de cálcio. A segunda hipótese propõe uma inibição direta da bomba de prótons óssea associada aos osteoclastos, que resulta na ruptura da remodelação óssea causando aumento da fragilidade óssea sem alteração detectável na densidade mineral óssea (DMO)⁴⁰.

Em estudo realizado por A. Tran-Duy *et al.* (2017)⁴¹ mostrou uma associação entre a deficiência de ferro e o uso de IBP's tanto em termos de duração do tratamento quanto da dosagem de IBP's. Como o ácido gástrico converte o ferro da dieta de sua forma férrica em ferrosa, a supressão do ácido pelos IBP's ou H₂RA pode levar à má absorção⁴¹. Em comparação com os indivíduos não expostos ou com pacientes com um período de uso contínuo de IBP's por menos de um ano, o uso contínuo de IBP's por um ano ou mais aumentou o risco de deficiência de ferro. Durante o período de uso contínuo de PPI's, os pacientes com uma dosagem média de PPI's de 1 dose diária definida (DDD) equivalente a 20 mg de omeprazol ou mais, tiveram um risco acentuado de deficiência de ferro em comparação com pacientes com uma dosagem média inferior a 1 DDD⁴².

Outro estudo de caso-controle realizado pelo sistema de saúde *Kaiser Permanente Northern California* (KPNC), conforme apontado por Tran-Duy *et al.* (2018)⁴³, mostrou uma associação aumentada entre deficiência de ferro e IBP's. Especificamente, relataram que um curso de dois ou mais anos de PPI's tinha um risco atribuível (AR) de 48 a 71 casos incidentes em 1000 pacientes-ano (OR 2,49, IC de 95%, 2,35-2,64). Esta associação foi ainda mais forte com uma dose diária mais elevada e maior duração da ingestão⁴³.

Existem mecanismos plausíveis que discutem os motivos pelos quais a supressão do ácido gástrico pode levar à má absorção de vitamina B12 e, em última instância, à deficiência. O ácido gástrico é produzido pelas células parietais, as mesmas células responsáveis pela produção do fator intrínseco necessário para a absorção da vitamina B12. Além disso, o ácido gástrico é necessário para separar a vitamina B12 da proteína dietética ingerida para permitir sua absorção⁴⁴.

Portanto, a prescrição cumulativa de PPI's por dois ou mais anos foi associada a um *odds ratio* (OR) de 1,65 (1,58-1,73) para o desenvolvimento de deficiência dessa vitamina. A associação foi mais forte entre os usuários de altas doses por períodos prolongados e diminuiu após a interrupção do IBP's. O uso de IBP's também está associado a níveis séricos médios de vitamina B12 mais baixos⁴⁵. Dessa forma, é possível concluir que o nível sérico de vitamina B12 deve ser monitorado periodicamente, especialmente em pacientes idosos recebendo terapia crônica com IBP's. O tratamento com cianocobalamina pode melhorar o status da vitamina B12 quando a terapia com IBP's não pode ser descontinuada⁴⁵.

Polifarmácia e interação com IBP's

O pH gástrico é relevante para a absorção de vários medicamentos e a sua modificação por terapia antissecretora pode modificar significativamente sua farmacocinética. Os IBP's também influenciam a absorção e o metabolismo da droga ao interagir com a glicoproteína P dependente de adenosina trifosfato (por exemplo, inibindo o efluxo de digoxina) ou com o sistema enzimático CYP P450 (por exemplo, diminuindo o metabolismo da simvastatina), afetando o metabolismo de primeira passagem intestinal e a depuração hepática. Diferentes estudos mostraram que o omeprazol (e, em menor extensão, o lansoprazol) carrega um potencial considerável para Interações Droga-Droga (DDI's) uma vez que tem uma alta afinidade para o CYP2C19 e uma afinidade um pouco menor para o CYP3A4. Em contraste, pantoprazol e rabeprazol exibem um potencial menor para DDI's, portanto, representam um efeito relacionado à molécula em vez de um efeito de classe⁴⁶.

A polifarmácia representada pelo uso de cinco ou mais medicamentos, está associada ao aumento, agravamentos de fatores etiológicos como toxicidade cumulativa, erros de medicação, redução a adesão ao tratamento e elevar a morbimortalidade; repercussões como dor e constipação intestinal são advindas dessas

prática⁴⁷.

A combinação entre o omeprazol indicado para tratar refluxo e clopidogrel para quem já teve ataque cardíaco pode duplicar a chance de infarto. Pesquisas demonstraram que os IBP's interferem com a metabolização do clopidogrel ao competirem pela enzima hepática CYP2C19⁴⁷. A exemplo de pacientes submetidos a angioplastia de alto risco, que utilizaram IBP'S, especificamente o omeprazol e o clopidogrel, a reatividade plaquetária foi 25% maior do que em pacientes que não utilizaram terapia concomitante de IBP's. Deste modo e, de acordo com a FDA, o recomendado é que se administre o pantoprazol sempre que possível ao invés do omeprazol em pacientes que já fazem uso de clopidogrel^{47,48}.

Outra pesquisa relata a interação do omeprazol com fenobarbital (anticonvulsivante) que pode potencializar a ação do barbitúrico. O fenobarbital é um barbitúrico com propriedades anticonvulsivantes e utilizado para prevenir o aparecimento de convulsões em indivíduos com epilepsia ou crises convulsivas de outras origens⁴⁹. Sua baixa toxicidade, comparada a outros fármacos da mesma classe, o torna um dos mais utilizados para tal finalidade. Inibe as convulsões provavelmente por potencializar a inibição sináptica por meio da ação no receptor GABAA. Já o omeprazol inibe a anidrase carbônica da mucosa gástrica, o que pode contribuir para as suas propriedades de supressão ácida. Há indícios de que o metabolismo do fenobarbital pode ser diminuído pela ação do omeprazol como indutor enzimático do citocromo P4503A4. Esta interação também foi encontrada entre o uso do omeprazol e midazolam (um benzodiazepínico indutor do sono). Com a diminuição do metabolismo, o efeito depressor do sistema nervoso central é exacerbado, podendo causar uma sedação exagerada no paciente⁵⁰.

Um outro exemplo se dá com a coadministração de omeprazol e diazepam. O omeprazol é um forte indutor enzimático e pode afetar o metabolismo de diversas drogas, inclusive dos benzodiazepínicos como o diazepam, medicamento do grupo de benzodiazepinas que, normalmente, produz um efeito calmante, usado no tratamento de ansiedade, agitação e espasmos musculares sendo considerado ansiolítico, relaxante muscular e anticonvulsivante⁵¹.

Os IBP's possuem interações medicamentosas com cetoconazol, que são capazes de modificar a liberação intragástrica; elevando o pH e reduzindo a atividade antifúngica do cetoconazol. Os inibidores da bomba de prótons irão atuar inibindo a secreção de ácido gástrico por um longo tempo e extensivamente. A absorção gastrointestinal do cetoconazol é prejudicada pela diminuição da acidez, o que leva a uma redução da biodisponibilidade. Assim, ao combinar antimicóticos orais e IBP's, a eficácia antifúngica reduzida não pode ser descartada^{52,53}. E, somado ao Atazanavir, interage diminuindo a absorção desse. Em contrapartida, aumenta a absorção de nifedipino e digoxina. Em adição, a utilização simultânea com furosemida (diurético de alça) pode causar hipomagnesemia, e a coadministração

de atazanavir com inibidores da bomba de prótons não é recomendada. O lansoprazol diminuiu a *area under the curve* (AUC/*minimal inhibitory concentration*) do atazanavir (sozinho) em 94%; O omeprazol diminuiu a AUC do atazanavir (+ ritonavir) em 75%⁵⁴.

A Tabela 1 aborda resumidamente alguns medicamentos que realizam interações com os inibidores.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DOS INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS		
Medicamentos e indicações	Inibidor(es) de indicação	Tipos de interações
Plavix (clopidogrel) Diluidor do sangue	Omeprazol esomeprazol	Bloqueiam a enzima CYP2C19. A enzima é necessária para ativar o clopidogrel. Isso pode diminuir a presença do anticoagulante no sangue
Fenobarbital Anticonvulsionante Epilepsia/ crises convulsivas	Omeprazol	Pode potencializar a ação do barbitúrico
Midazolam Benzodiazepínico indutor do sono	Omeprazol	Com a diminuição do metabolismo, o efeito depressor do SNC é exacerbado, podendo causar uma sedação exacerbada no paciente.
Diazepam Benzodiazepínico ansiolítico, relaxante muscular, anticonvulsionante	Omeprazol	Afeta o metabolismo do Benzodiazepínico e bloqueia a capacidade do corpo de eliminá-los. Permitido o acúmulo na corrente sanguínea
Atazanavir antirretroviral para o tratamento da infecção por HIV-1	Omeprazol, pantoprazol e afins	Afeta a absorção do antirretroviral e reduz sua eficácia
Lanoxin (digoxina) Insuficiência cardíaca e ritmos cardíacos anormais	Todos os inibidores	Aumento na absorção, níveis de digoxina 10% mais altos, juntamente com o aumento do PH
Cetoconazol/Itraconazol antifúngico	Pantoprazol	Redução da biodisponibilidade de absorção do cetoconazol pela diminuição da acidez e elevação do PH

Tabela 1. Interações com os Inibidores de Bomba de Protons segundo Mössner J.DtschArzteblInt (2016) e Turner T. (2020). Fonte: Drugwatch.com.

Todos os PPI's são, aproximadamente, 95% a 97% ligados às proteínas e degradados pelo sistema do citocromo P450. Consequentemente, eles estão sujeitos a interações medicamentosas e diferenças de eficácia. Embora eficaz em geral, alguns indivíduos não respondem adequadamente ou desenvolvem eventos adversos de um IBP's específico. As variações na resposta entre os indivíduos se devem à variabilidade do genótipo de CYP2C19 — o gene que codifica a isoenzima CYP450 responsável pelo metabolismo do PPI. A variabilidade genética é a razão para individualizar a terapia com IBP's⁵⁵.

A susceptibilidade de infecções decorrente do uso prolongado de IBP's

Foi publicado pela The *University of British Columbia* (2020)⁵⁶ um estudo no qual se examinou o uso de PPIs de 2008-2018 em pessoas com 65 anos ou mais que obtiveram uma prescrição de PPI em BC (*British Columbia*) durante 2018. Desses colombianos e britânicos mais velhos, 64% tiveram uma exposição cumulativa superior a dois anos e 44% superior a cinco anos. Apenas 12% receberam PPI's por 90 dias ou menos. Em contraste, a duração do tratamento recomendada é de 4-8 semanas para indicações comuns, incluindo esofagite de refluxo, úlceras duodenais e gástricas⁵⁶.

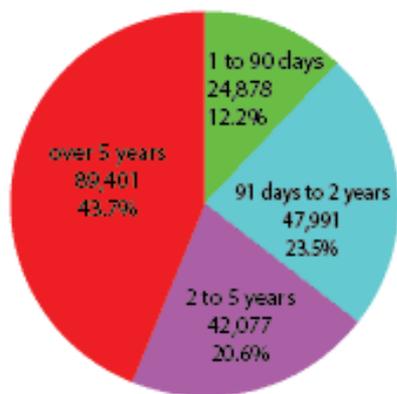


Figura 3. Exposição cumulativa PPI 2008-2018. Fonte: Therapeutics Initiative (2020)⁵⁶. Exposição cumulativa PPI 2008-2018 entre residentes de BC ≥ 65 que receberam PPI em 2018N = 204.347 (22% da população BC ≤ 65)⁵⁶.

Attingir o consenso clínico em relação às indicações adequadas para o uso de IBP's a longo prazo é um importante ponto de partida. Os critérios baseados em evidências devem ser consultados, tais como abordagens para interromper ou reduzir a dose de IBP's naqueles que podem não precisar de tratamento por toda a vida, como os relatados pelos *RxFiles* ou o artigo *CMAJ Decisions*, sob título “Potenciais danos da terapia com inibidores da bomba de prótons: efeitos adversos raros de medicamentos comumente usados”⁵⁷.

Tabela 2. Causas que devem ser tratadas com antissecretores segundo Wintemute *et al.* (2019)⁵⁷. Adaptada. Fonte: Boletim informativo *RxFiles* (2021)⁵⁷.

Indicações apropriadas para uso de PPI > 8 semanas de duração.
• Sangramento gastrointestinal anterior
• Esôfago de Barrett
• Esofagites de grau D de Los Angeles (graves)
• Uso contínuo de AINE
• Terapia antiplaquetária dupla (com UGIB anterior ou um outro fator de risco)
• Condições hipersecretoras em curso

O objetivo da figura acima é informar as causas que devem ser tratadas com antissecretores. As informações baseadas em evidências que descrevem os riscos e eventos adversos associados ao uso de IBP'S a longo prazo também são importantes para a equipe clínica compreender^{56,57}.

Tabela 3. Riscos do uso de PPI a longo prazo, segundo Wintemute *et al.* (2019)⁵⁷. Adaptada. Fonte: Boletim informativo *RxFiles* (2021)⁵⁷.

Riscos do uso de PPI a longo prazo
• Infecções entéricas (<i>C. difficile</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Salmonella</i>)
• Fraturas
• Pneumonia (hospital ou comunidade adquirida)
• Peritonite Bacteriana Espontânea em Pacientes com Cirrose
• Hipomagnesemia
• Nefrite intersticial aguda
• Deficiência de vitamina B12

Além dos efeitos acima descritos, houve a realização de uma pesquisa online direcionada para participantes adultos nomeada como “Inquérito nacional de saúde” no ano de 2020. Dos 53.130 participantes, 3.386 (6,4%) relataram um teste COVID-19 positivo⁵⁸. Percebeu-se uma relação dose-resposta independente entre o uso de medicamentos antissecretores e a positividade do COVID-19. Evidenciou-se que os indivíduos que tomam PPI's duas vezes ao dia têm maiores chances de relatar um teste positivo, quando comparados com aqueles que usam PPI's em dose mais baixa (até uma vez ao dia), e aqueles que tomam antagonistas do receptor de histamina-2 menos potentes não apresentam risco aumentado. Esses achados enfatizam a boa prática clínica de que os PPI's devem ser usados apenas quando indicados na dose eficaz mais baixa, como a dosagem de uma vez ao dia aprovada, e indicados no rótulo de PPI's de venda livre e prescritos⁵⁸.

No mesmo sentido, foi reforçado por Lee *et al.* (2021)⁵⁹, por meio de um estudo de corte Coreano, que os pacientes que tomam IBP's apresentam risco aumentado para desfechos clínicos graves de COVID-19, mas não são suscetíveis à infecção por SARS-CoV-2. Isso sugere que os médicos precisam avaliar o risco-benefício no manejo de doenças relacionadas ao ácido em meio à pandemia de COVID-19. Em todo o corte, havia 111.911 não usuários, 14.163 usuários atuais de PPI e 6242 usuários anteriores de PPI. Após o pareamento do escore de propensão, a taxa de positividade do teste SARS-CoV-2 não foi associada ao uso atual ou passado de PPI's. Entre os pacientes com COVID-19 confirmado, o uso atual de PPI's conferiu um risco 79% maior de desfechos clínicos graves de COVID-19, enquanto a relação com o uso anterior de PPI's permaneceu insignificante. O uso atual de PPI começando nos 30 dias anteriores foi associado a um aumento de 90% no risco de desfechos clínicos graves de COVID-19⁵⁹.

Mencionou-se em estudo que a deficiência de vitamina B12 pode contribuir para a diminuição da densidade óssea e aumento do risco de fratura associada à redução da absorção intestinal de cálcio. Também se avaliou por meio de estudos observacionais, que incluíram 244109 fraturas, que em comparação com o não uso, o uso de IBP's foi associado a um risco 26% maior de fratura de quadril, um risco 58% maior de fratura da coluna vertebral e um risco 33% maior de fratura em qualquer local, mesmo após o uso de curto

prazo de menos de um ano⁶⁰.

A queda do sistema imunológico como causa indutiva de doenças é uma clara indicação de alteração da microbiota gástrica a qual favorece a proliferação de patógenos fúngicos, desenvolvendo-se em condições oportunistas. A Candidíase Esofágica manifesta-se em duas fases: primeiramente, à colonização da mucosa do esôfago e, a seguir, invadindo o tecido epitelial o fungo transpõe a parede do sistema digestivo alcançando a circulação. Uma das complicações da Candidíase Esofágica é a disseminação dessa na corrente sanguínea (Candidemia), no qual, uma vez presente no sangue, pode ocorrer a disseminação da levedura no organismo, ocasionando, consequentemente, infecções sistêmicas em diversos órgãos⁶¹. Nesse sentido, as infecções resultantes de *Clostridium difficile* são resultados de alterações ocorridas também na microbiota intestinal. Estudos de amostras fecais humanas relataram que o uso a longo prazo de PPI's (5 a 10 anos) pode alterar moderadamente a composição da microbiota intestinal favorecendo o risco de infecções entéricas^{62,63}.

Uma meta-análise de Yang *et al.* (2007)⁶⁴ de 7 estudos observacionais envolvendo 2.404.236 pacientes mostrou uma associação com lesão renal aguda (LRA) em pacientes expostos ao tratamento com PPI (razão de risco [RR], 1,61; IC de 95%, 1,16–2,22), que permaneceu significativo nas análises de sensibilidade. Em particular, os pacientes mais jovens e aqueles que iniciaram o tratamento com IBP's durante o período do estudo apresentaram maior risco de infecção renal aguda (IRA) nas análises de subgrupos. Esses resultados podem sugerir que uma exposição anterior a PPI's poderia dessensibilizar os rins para o desenvolvimento de IRA induzida por PPI⁶⁴.

Vários mecanismos patogênicos podem contribuir para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, uma vez que os IBP's podem induzir, entre outros, disfunção endotelial, hipomagnesemia e aumento do nível de cromogranina A e, potencialmente, podem interagir com o metabolismo de agentes antiplaquetários. No entanto, o papel causador dos IBP's e o risco exato decorrente de seu uso têm sido difíceis de estabelecer e quantificar, uma vez que os riscos podem ser espúrios ou clinicamente irrelevantes e superados pelos benefícios⁶⁵. A associação entre o uso de IBP's e pneumonia está entre as complicações alegadas, dado que os pulmões estão constantemente expostos à microbiota do ar inalado e do trato respiratório superior⁶⁶. Uma meta-análise de 2015 identificou 26 estudos incluindo mais de seis milhões de participantes, com 15 de 26 estudos relatando uma associação positiva entre o uso de IBP's e o desenvolvimento de pneumonia adquirida na comunidade. A razão de risco combinada ajustada de desenvolver pneumonia entre usuários de PPI foi de 1,49 (IC de 95% 1,16-1,92) com heterogeneidade significativa entre os estudos⁶⁷. As Diretrizes de Prática Clínica (*Clinical Practice Guidelines – CPGS*) sobre o uso apropriado de PPI's e a duração da terapia, quando indicado, foram descritas em vários documentos de posição^{46,68,69}, com

recomendações que aparecem com base em opiniões de especialistas e estudos relevantes publicados⁶⁹.

As indicações foram baseadas na *Food and Drug Administration* e *National Institute for Clinical Excellence* no Reino Unido, nas sociedades científicas italianas e em uma revisão da adequação do uso de PPI com base em 13 cenários clínicos. Embora o uso crônico de IBP's pareça associado a resultados adversos, uma duração razoavelmente ideal de terapia que é supostamente segura não é aparente para todas as indicações^{46,68}. A recomendação do *Choosing Wisely Canadá* (2019)⁶ sobre terapia com IBP's, atualizada em 2019, afirma que não mantinha terapia de longo prazo com IBP's para sintomas gastrointestinais sem uma tentativa de interromper ou reduzir o IBP's pelo menos uma vez por ano na maioria dos pacientes; aqueles com esofagite de Barrett e sangramento gastrointestinal estariam isentos⁷⁰.

5. CONCLUSÃO

Em vista das observações e dos argumentos apresentados na abordagem do tema analisado sobre as implicações do uso prolongado de inibidores da bomba de prótons relacionados a susceptibilidade de doenças e, com base nos autores e estudiosos da área, é possível concluir que a pesquisa realizada ampliou conhecimentos importantes para a compreensão dos diversos fatores que ocorrem no organismo, especificamente no trato digestivo, pelo uso contínuo dos IBP's alertando para os riscos que representam à saúde dos indivíduos, relacionados à manifestação de determinadas doenças.

Percebe-se que a utilização dos IBP's acima do tempo estimado (>8 semanas ou 90 dias) e estipulado pela *Food and Drug Administration* poderá causar diversas patologias ao usuário. Dentre elas está a má absorção dos nutrientes com a consequente deficiência nutricional, que é derivada da supressão contínua da acidez gástrica que prejudica a assimilação dos nutrientes, a qual depende da normal estabilidade da secreção ácida, que pode ocasionar a susceptibilidade do organismo, o que, por sua vez, decorre a queda de imunidade e torna o organismo sensível às infecções.

Foi exposto também que a hipocloridria gástrica causada pelo uso excessivo dos IBP's altera a microbiota gastrointestinal e favorece não apenas a sobrevivência, mas a migração de bactérias e fungos do trato gastrointestinal, levando à proliferação de agentes patogênicos. Foram tratados alguns fatores de morbidade relacionados ao uso contínuo dos IBP's, como, por exemplo, o risco de fraturas causados pela deficiência de vitamina 12 e de cálcio, a proliferação da candidíase esofágica ocasionada pela alteração da microbiota e infecções virais como a COVID – 19 e a *Clostridium difficile* abordadas em tópicos específicos.

O estudo também forneceu evidências sobre o uso da polifarmácia, sendo possível verificar os IBP's possuem interações medicamentosas com vários medicamentos capazes de estimular avanços e/ou adensamentos de condições etiológicas, que podem levar a

morbimortalidade.

Conclui-se que este estudo fornece importantes evidências quanto a susceptibilidade de afecções decorrente do uso prolongado de IBP's e que, portanto, são fatores de grande relevância, sendo que os IBP's são hoje uma das classes de medicamentos mais prescritas no mundo e com tendência de aumento para o seu consumo. Do mesmo modo, ressalta-se que abordar as prescrições de IBP's que excedam as recomendações das diretrizes verificando sua real necessidade terapêutica, pode reduzir a polifarmácia e melhorar a segurança do paciente em cada caso.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Ibrahim M. Prescription pattern of proton pump inhibitors among adults: A drug utilization study in the western region of Saudi Arabia. *Ijmd*. 2019; 3(8):699-704.
- [2] Salgado A.L, Palma A.L.R, Ramos L.P *et al.* Uso indiscriminado de inibidores da bomba de prótons em receituários de medicamentos de uso contínuo. *Braz. Jour. of health Rev*; São Paulo. 2019; 1(1).
- [3] Malfertheiner P, Kandulski A, Venerito M. Proton-pump inhibitors: Understanding the complications and risks. *Nature Reviews Gast. and Hep. Nat. Publishing Group*. 2017; 14(12): 697-710.
- [4] Boghossian T.A *et al.* Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. *Cochrane Dat. of Syst. Reviews*. 2017; 3(3):011969.
- [5] Schoenfeld A.J, Grady D. Adverse Effects Associated With Proton Pump Inhibitors. *JAMA Intern Med*. 2016; 176(2):172–174.
- [6] Lee C.T *et al.* Prescription Proton Pump Inhibitors. *JAMA Intern Med*. 2020; 2(1).
- [7] Morschel C.F *et al.* Inibidores da bomba de prótons e sua relação com a doença renal. *Braz. J. Nephrol*. 2018; 40(3):301-306.
- [8] Bruno, G. et al. Proton pump inhibitors and dysbiosis: Current knowledge and aspects to be clarified. *World Jour, of Gastroent*. 2019; 25(22):2706.
- [9] Arrais P.S.D, Fernandes M.E.P, da Silva Dal Pizzol T, Ramos LR, Mengue SS, Luiza VL, et al. Prevalência da automedicação no Brasil e fatores associados. *Rev Saúde Pública*; 2016; 50(supl 2):13.
- [10] Fragoulis G.E et al. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: From pathogenesis to treatment. *World J Gastroent*. 2019; 25(18):2162-2176.
- [11] Guyton, A.C, Hall J.E. *Text book of Medical Physiology*. 11 ed. Filadélfia: Elsevier Saunders, 1966.
- [12] Marieb, E.N, Hoehn K, Hoehn, K.N. *Human Anatomy and Physiology*. 11 ed. Pearson Education. 2018.
- [13] Vanputte C.L, Regan J, Russo A. *Anatomia e fisiologia de Seeley*. 10. ed. Porto Alegre: AMGH. 2016.
- [14] Guyton e Hall – *Fundamentos de Fisiologia*. 13. ed. São Paulo: Gen Guanabara Koogan. 2017.
- [15] Oiry C *et al.* L-365,260 inhibits in vitro acid secretion by interacting with a PKA pathway. *British journal of pharmacology*. 1999; 127(1):259-67.
- [16] Bosnjak T, Solberg R, Hemati PD, Jafari A, Kassem M, Johansen HT. Lansoprazole inhibits the cysteine protease legumain by binding to the active site. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2019; 125(2):89-99.
- [17] Jones D.B, Howden C.W, Burget D.W, Kerr G.D, Hunt R.H. Acid suppression in duodenal ulcer: a meta-analysis to define optimal dosing with antisecretory drugs. *Gut*. 1987; 28(9):1120-7.
- [18] Braga M. P, Silva C. B, Adams A.I.H. Proton Pump Inhibitors: Pharmacoeconomic Review and Analysis. *Ahead of Print, Saúde*. 2012; 37(2): 19-32.
- [19] Ascoli B.M. Associação entre o uso de inibidores da bomba de prótons e deficiência de magnésio: um corte transversal. [Dissertação]. Porto Alegre: UFRGS, 2012
- [20] Boparai V, Rajagopalan J, Triadafilopoulos G. Guide to the Use of Proton Pump Inhibitors in Adult Patients. *Drugs*. 2008; 68(1):925–947.
- [21] Esplugues J.V. A pharmacological approach to gastric acid inhibition. *Drugs*. 2005;65(1):7-12.
- [22] Matuz M, Benkő R, Engi Z, et al. Use of proton pump inhibitors in Hungary: mixed-method study to reveal scale and characteristics. *Front Pharmacol*. 2020; 11:552102
- [23] Poly T.N, Islam M.M, Yang H.C, et al. Proton pump inhibitors and risk of hip fracture: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int*. 2019; 30:103–114.
- [24] Chong-Nguyen C, Duboc H, Sokol H. The gut microbiota, a new cardiovascular risk factor? *Presse Med*; 2017; 46:708-713.
- [25] Honda, K, Littman D.R. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature*. 2016; 535:75-84.
- [26] Tsuda A, Suda W, Morita H, Takanashi K, Takagi A, Koga Y, Hattori M. Influence of Proton-Pump Inhibitors on the Luminal Microbiota in the Gastrointestinal Tract. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015; 6(6):89.
- [27] Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Papel da microbiota intestinal normal. *World J Gastroenterol*. 2015; 21:8787-8803
- [28] Brusselaers N, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance proton pump inhibition therapy and risk of oesophageal cancer. *Cancer Epidemiol* 2018; 53: 172-177.
- [29] Bruno G, Rocco G, Zaccari P, Porowska B, Mascellino MT, Severi C. Helicobacter pylori Infection and Gastric Dysbiosis: Can Probiotics Administration Be Useful to Treat This Condition? *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2018; 2018(1):6237239.
- [30] Ferreira RM, Pereira-Marques J, Pinto-Ribeiro I, Costa JL, Carneiro F, Machado JC *et al.* Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota. *Gut*. 2018; 67:226-236.
- [31] Coker O.O, Dai Z, Nie Y, Zhao G, Cao L, Nakatsu G, Wu WK *et al.* Mucosal microbiome dysbiosis in gastric carcinogenesis. *Gut*. 2018; 67:1024-1032.
- [32] Sundin O.H, Mendoza-Ladd A, Zeng M, Diaz-Arévalo D, Morales E, Fagan B.M *et al.* The human jejunum has an endogenous microbiota that differs from those in the oral cavity and colon. *BMC Microbio*; 2017; 17:160.
- [33] Zhong L, Shanahan E.R, Raj A, Koloski N.A, Fletcher L, Morrison M *et al.* Dyspepsia and the microbiome: Time to focus on the small intestine. *Gut* 2017; 66:1168-1169.
- [34] Ford A.C, Lacy B.E, Talley N.J. Irritable Bowel Syndrome. *N Engl J Med*. 2017; 376(26):2566-2578.
- [35] Fossmark R *et al.* Adverse effects of proton pump inhibitors—evidence and plausibility. *Int. journal of molecular scienc*. 2019; 20:5203.
- [36] Wolfe M.M. Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders. *Uptodate*. 2017. [acesso em 18 nov. 2021]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/proton-pump-inhibitors-overview-of-use-and-adverse-effects-in-the>

- treatment-of-acid-related disorders?
- [37] Food and Drugs Administration. Information on Proton Pump Inhibitors. 2015; [acesso em 29 nov. 2021]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm213259.htm>.
- [38] Cheungpasitporn W *et al.* Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail.* 2015; 37(7): 1237-41.
- [39] William J.H, Danziger J. Proton-pump inhibitor-induced hypomagnesemia: current research and proposed mechanisms. *World J Nephrol.* 2016; 5(2):152–7.
- [40] Freedberg D.E *et al.* Use of proton pump inhibitors is associated with fractures in young adults: a population - based study. *Osteoporos Int.*; 2015; 26:2501-2507.
- [41] Targownik LE, Goertzen AL, Luo Y, Leslie WD. Long-term use of a proton pump inhibitor is not associated with changes in bone strength and structure. *Am J Gastroenterol*; 2017; 112:95–101.
- [42] Lam J.R, Schneider J.L, Quesenberry C.P, Corley D.A. Proton pump inhibitor and histamine - 2 receptor antagonist use and iron deficiency. *Gastroenterology.* 2017; 152:821.
- [43] Tran-Duy A, Connel N.J, Vanmolkot F.H, Souverein P.C, de Wit N.J, Stehouwer C.D.A *et al.* Use of proton pump inhibitor and risk of iron deficiency: a population-based case-control study. *J Intern Med.* 2019; 285(2):205-214.
- [44] Qorraj-Bytyqi H, Hoxha R, Sadiku S, Bajraktari IH, Sopjani M, Thaci K *et al.* Proton pump inhibitors intake and iron and vitamin B12 status: a prospective comparative study with a follow up of 12 months. *J Med Sci.* 2018; 6(3):442–6.
- [45] Castellana C, Pecere S, Furnari M *et al.* Side effects of long term use of proton pump inhibitors: practical considerations. *Pol Arch Intern Med.* 2021; 131:541-549.
- [46] Scarpignato C, Gatta L, Zullo A *et al.* Effective and Safe Proton Pump Inhibitor Therapy in Acid Related Illnesses A position paper addresses the benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med.* 2016;14(1):179.
- [47] Secoli, S. R. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. *Revista Brasileira de Enfermagem.* 2010; 63(1).
- [48] Melloni C, washam J.B, Jones W.S *et al.* Conflicting results between randomized trials and observational studies on the impact of proton pump inhibitors on cardiovascular events when co administered with dual antiplatelet therapy: systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2015; 8(1):47-55.
- [49] Jaynes M, Kumar A.B. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Therapeutic Advances in Drug Safety.* 2018; 10.
- [50] Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de Tecnologia em Fármacos. Farmanguinhos. [acesso em 29 nov. 2021]. Disponível em: https://www.far.fiocruz.br/wp-content/uploads/2018/09/Farmanguinhosfenobarbital_Bula_Paciente.pdf.
- [51] Silva U.D.A *et al.* Interações medicamentosas em UTI de hospital no AP. *Vigil. sanit. Debate;* 2018;6(2):29-37
- [52] Mössner J. The Indications, Applications, and Risks of Proton Pump Inhibitors. *Dtsch Arztebl Int.;* 2016Jul11; 113(27-28):477-83.
- [53] Lai A, Odom A, Roskos SE, Phillips JP. Deprescribing Inappropriate Proton Pump Inhibitors in a Family Medicine Residency Practice Office. *PRIMER.* 2021; 2(5):43.
- [54] Faragon J.J. Drug Interactions with Antiretroviral Medications. [acesso em 29 nov. 2021]. Disponível em: <https://www.hivdruginteractions.org/interactions/68972>.
- [55] Rouby N.E, Lima J.J, Johnson J.A. Proton pump inhibitors: From CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018; 14: 447-460.
- [56] Therapeutics Initiative. Trends in utilization of proton pump inhibitors in British Columbia. *Therapeutics Letter.* 2019; 118:1-2.
- [57] Boletim informativo RxFiles. Approaches to stopping or reducing a dose of PPI in people who may not need treatment for life. [acesso em 24 nov. 2021]. Disponível em: <https://www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/documents/PPI-Deprescribing-Newsletter.pdf>.
- [58] Almario C.V, Chey W.D, Spiegel B.M.R. Increased Risk of COVID-19 Among Users of Proton Pump Inhibitors. *Am J Gastroenterol.* 2020; 115(10):1707-1715
- [59] Lee S.W, Lee J, Moon S.Y, Jin H.Y, Yang J.M, Ogino S, Song M, Hong S.H, Abou Ghayda R, Kronbichler A, Koyanagi A, Jacob L, Dragioti E, Smith L, Giovannucci E, Lee IM, Lee DH, Lee KH, Shin YH, Kim SY, Kim MS, Won HH, Ekelund U, Shin JI, Yon DK. Physical activity and the risk of SARS-CoV-2 infection, severe COVID-19 illness and COVID-19 related mortality in South Korea: a nationwide cohort study. *Br J Sports Med.* 2021; 104203.
- [60] Zhou X, Ravindran A.V, Qin B, Del Giovane C, Li Q, Bauer M *et al.* Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of augmentation agents in treatment-resistant depression: systematic review and network meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2015; 76(4):487-98.
- [61] Poly TN, Islam MM, Yang HC, Wu CC, Li YJ. Proton pump inhibitors and risk of hip fracture: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int.* 2019; 30(1):103-114. 2019; 30, 103-114
- [62] Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, Fu J, Mujagic Z, Vork L, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut.* 2016; 65:740-748.
- [63] Clooney AG *et al.* A comparison of the gut microbiome between long-term users and non-users of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 43:974
- [64] Yang Y, George KC, Shang WF, Zeng R, Ge SW, Xu G. Proton pump inhibitors use, and risk of acute kidney injury: a meta-analysis of observational studies. *Drug Des Devel Ther.* 2017; 11:1291-9.
- [65] Manolis A.A, Manolis T.A, Melita H, *et al.* Proton Pump Inhibitors and Cardiovascular Adverse Effects: Real or Surreal Concerns? *Eur J Intern Med.* 2020; 72:15-26.
- [66] Dickson R.P, Erb-Downward J.R, Martinez F.J, Hufnagle GB. The microbiome and there spiratory tract. *Annu Rev Physiol.* 2016; 78:481–504.
- [67] Lambert A.A, Lam J.O, Paik J.J, Ugarte-Gil C, Drummond M.B, Crowell T.A. Risk of community-acquired pneumonia without patient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoSOne.* 2015;10(6):0128004
- [68] Savarino V, Dulbecco P, Bortoli N *et al.* The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. *Eur J Intern Med.* 2017; 37:192435.
- [69] Freedberg DE, Kim LS, Yang Y. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: Expert Review and Best Practic
- [70] Gastroenterology – Choosing Wisely Canada. Canadian Association of Gastroenterology. Five thing’s physicians and patientss hould question. [acesso em 24 nov. 2021]. Disponível em: <https://choosingwiselycanada.org/gastroenterology/>