

Inibidores de bomba de prótons aumenta o risco de fratura óssea em pacientes com comorbidades: uma revisão

Proton pump inhibitors increase the risk of bone fracture in patients with comorbidities: a review

Los inhibidores de la bomba de protones aumentan el riesgo de fractura ósea en pacientes con comorbilidades: una revisión

Recebido: 17/04/2022 | Revisado: 25/05/2022 | Aceitado: 06/11/2022 | Publicado: 08/11/2022

Rachel Melo Ribeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3684-3061>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: melo.rachel@ufma.br

Natália Silva de Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8829-4917>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: carvalho.natalia@discente.ufma.br

Jhônata Costa Moura

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5769-6673>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: jhonata.cm@discente.ufma.br

Natália Carvalho Fonsêca

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0280-645X>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: natalia.fonseca@discente.ufma.br

Karen Marayanne Torres Cavalcante Barros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5244-8638>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: karen.torres@discente.ufma.br

Vanessa Almeida Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6230-0274>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: va.silva@discente.ufma.br

Moisés Lucas Braz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6254-6920>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: moises.braz@discente.ufma.br

Beatriz da Silva Ferreira de Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0298-5937>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: beatriz.sfl@discente.ufma.br

Resumo

O presente estudo objetivou conhecer as evidências científicas sobre a relação do maior risco de fratura óssea com uso de inibidores de bomba de prótons (IBP's) em pacientes com comorbidades pré-existentes. Para tanto, realizou-se uma revisão de literatura de artigos científicos publicados na plataforma PubMed, incluindo todos os artigos originais nos últimos cinco anos, de acordo com os critérios de inclusão preestabelecidos. Observou-se que, o risco de fratura óssea está associado ao tempo de uso de IBP's em pacientes com diferentes faixas etárias, com ou sem comorbidades, dentre as quais podemos citar a osteoporose e diabetes como mais prevalentes. Evidenciou-se também que os pacientes em hemodiálise, ou portadores de cirrose hepática apresentam risco aumentado para fraturas ósseas. Em continuidade, foi possível verificar que o emprego desses fármacos na doença do refluxo gastroesofágico em gestantes não afeta os ossos fetais em uma extensão clinicamente significativa. Os resultados dessa revisão nos permitem sugerir que precisa haver cautela na prescrição dessa classe de medicamento, além do monitoramento desse evento adverso quanto ao seu uso a depender da população-alvo, devendo haver cautela na prescrição da dose e tempo de tratamento. Chama-se atenção, portanto, ao aparecimento de fraturas especialmente em vista de como isso prejudica a qualidade de vida dos pacientes que precisam fazer a terapia antiulcerosa por tempo prolongado.

Palavras-chave: Inibidores da bomba de prótons; Fraturas ósseas; Reações adversas a medicamentos; Saúde; Ensino.

Abstract

The present study aimed to know the scientific evidence on the relationship of increased risk of bone fracture with the use of proton pump inhibitors (IBP's) in patients with pre-existing comorbidities. A literature review of scientific articles published on the PubMed platform was carried out, including all original articles in the last five years, according to the pre-established inclusion criteria. It was observed that the risk of bone fracture is associated with the time of use of IBPs in patients with different age groups, with or without comorbidities, among which we can mention osteoporosis and diabetes as the most prevalent. It was also evidenced that patients on hemodialysis or those with liver cirrhosis are at increased risk for bone fractures. Continuing, it was possible to verify that the use of these drugs in gastroesophageal reflux disease in pregnant women does not affect the fetal bones to a clinically significant extent. The results of this review allow us to suggest that caution should be exercised in prescribing this class of drug, in addition to monitoring this adverse event regarding its use depending on the target population, and caution should be exercised in prescribing the dose and duration of treatment. Therefore, attention is drawn to the appearance of fractures, especially in view of how this impairs the quality of life of patients who need to undergo anti-ulcer therapy for a long time.

Keywords: Proton pump inhibitors; Bone fractures; Drug adverse reactions; Health; Teaching.

Resumen

El presente estudio tuvo como objetivo conocer la evidencia científica sobre la relación del aumento del riesgo de fractura ósea con el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) en pacientes con comorbilidades preexistentes. Se realizó una revisión bibliográfica de los artículos científicos publicados en la plataforma PubMed, incluyendo todos los artículos originales en los últimos cinco años, según los criterios de inclusión preestablecidos. Se observó que el riesgo de fractura ósea está asociado al tiempo de uso de los IBP en pacientes con diferentes grupos de edad, con o sin comorbilidades, entre las que podemos mencionar la osteoporosis y la diabetes como las más prevalentes. También se evidenció que los pacientes en hemodiálisis o con cirrosis hepática tienen mayor riesgo de fracturas óseas. Continuando, fue posible verificar que el uso de estos medicamentos en la enfermedad por reflujo gastroesofágico en mujeres embarazadas no afecta los huesos fetales de manera clínicamente significativa. Los resultados de esta revisión permiten sugerir que se debe tener precaución en la prescripción de esta clase de medicamentos, además de monitorear este evento adverso en cuanto a su uso dependiendo de la población objetivo, y se debe tener precaución en la prescripción de la dosis y la duración. de tratamiento Por lo tanto, llama la atención la aparición de fracturas, especialmente en vista de cómo esto perjudica la calidad de vida de los pacientes que necesitan someterse a una terapia antiulcerosa durante un tiempo prolongado.

Palabras clave: Inhibidores de la bomba de protones; Fracturas óseas; Efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos; Salud; Enseñanza.

1. Introdução

Estudos têm trazido evidências clínicas do uso de Inibidores de Bomba de Prótons (IBPs) e risco de fraturas em adultos e idosos (Castellana et al., 2021), assim como em crianças (Yang et al., 2021). Recentemente, Zanaty et al (2021) demonstraram que o omeprazol influencia diretamente o metabolismo ósseo, aumentando a reabsorção óssea e a expressão de genes osteoclásticos, além de promover a liberação de cálcio para a circulação.

IBPs são fármacos considerados primeira linha e dessa forma os mais prescritos no tratamento de vários distúrbios relacionados à hiperacidez gástrica, como úlcera péptica e infecção por *Helicobacter pylori* (Chey et al., 2017; Yu et al., 2019), além de dispepsia e doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) (Yang et al., 2018), sendo úteis como agentes profiláticos entre os usuários de antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) e corticosteróides para prevenir úlceras gástricas e sangramento (Durrani & Rothenberg, 2017; Vicentini et al., 2019).

Existem vários subtipos de IBPs disponíveis no mercado, como esomeprazol, omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol, dexlansoprazol e vanoprazana que diferem no perfil farmacocinético e farmacodinâmico (Strand et al., 2017; Yang et al., 2018). Lenihan et al. (2016), realizaram um estudo em pacientes de transplante de rim, cujos dados mostraram que 65,4% dos casos de fratura obtiveram prescrição de IBP; sugerindo que o uso de IBP está associado a maiores chances de fratura de quadril em receptores de transplante renal e ainda, os autores defendem uma abordagem mais criteriosa para a prescrição de IBPs nesta população.

Dessa forma, esta revisão reuniu dados recentes na literatura especializada, dos últimos cinco anos, sobre o uso de IBPs em populações especiais que necessitam da terapia e as implicações sobre o aumento do risco de fratura, de forma a contribuir cientificamente numa melhor abordagem terapêutica e a melhor compreensão dos efeitos adversos dessa classe medicamentosa.

2. Metodologia

Para o desenvolvimento do trabalho, foi realizado uma busca criteriosa de artigos científicos originais publicados nas bases de dados do PubMed no período de 2017 a 2022. Nessa pesquisa, foram utilizados os descritores “proton pump inhibitor and fractures risk”, and “proton pump inhibitor and adverse effects”.

Como critérios de inclusão foram considerados os estudos originais, que apresentaram os descritores no título ou no resumo e escritos na língua inglesa. Foram excluídos os artigos escritos em outras línguas, que não inglês, além daqueles cujo título ou resumo/abstract não se adequou ao tema proposto. Excluíram-se também comentários, livros e revisões de literatura. O levantamento de dados bibliográficos entre 2017 e 2022 resultou no total de 146 artigos científicos. Após extensivas análises, apenas 9 artigos preencheram todos os critérios de seleção e foram incluídos neste estudo, conforme mostrado na Figura 1. Os dados coletados foram organizados em tabela por título, ano de publicação, local, amostra, metodologia e principais achados.

Figura 1 - Resultados da busca realizada em diferentes bancos de dados bibliográficos.



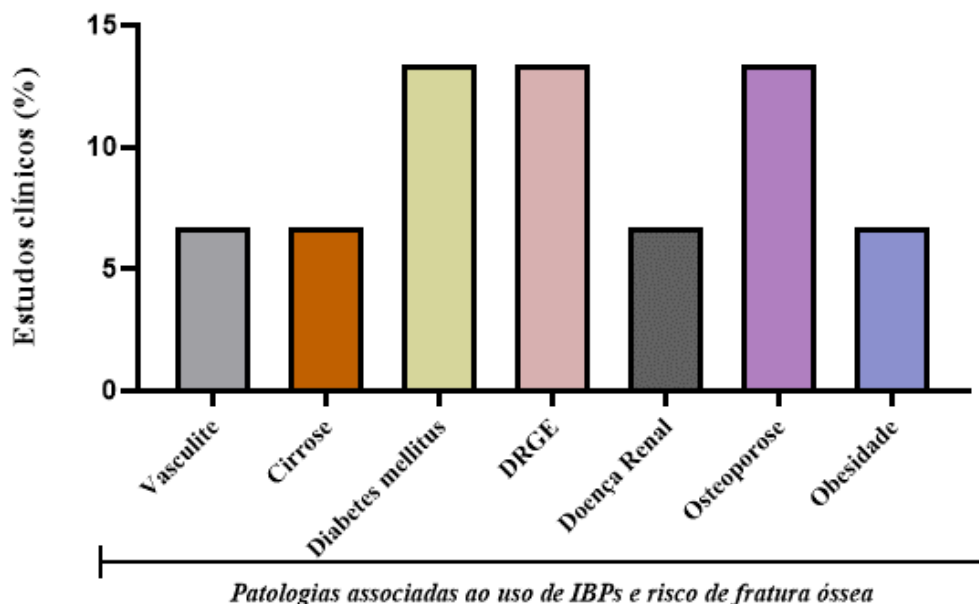
Fonte: Autores.

3. Resultados e Discussão

Os resultados apontam para um aumento da prevalência de fratura em pacientes sob uso de IBP's, conforme demonstrado em estudos epidemiológicos, dando suporte para sugerir que fratura óssea é um efeito iatrogênico, tempo-dependente, relevante dessa classe terapêutica. Após a utilização dos critérios de inclusão e exclusão verificou-se que o PubMed apresenta uma expressiva quantidade (n=15) de manuscritos que abordam a associação de fratura e uso de inibidores de bomba de prótons, para os últimos anos.

De modo geral, a literatura apresenta estudos clínicos que mostram associação de risco de desenvolvimento de fraturas ósseas ao uso de IBP, que pode estar relacionada à comorbidades (n=10, 60,70%) como doença renal pré-existente, diabetes, GERD, osteoporose, doença hepática e obesidade (Figura 2).

Figura 2 - Uso de IBPs e risco aumentado de fratura em populações alvo-específicas.



Fonte: Autores.

Inibidores de Bomba de Prótons e Desordem péptica sem comorbidade pré-existente

Um estudo de coorte a partir de dados da Health Improvement Network (THIN), uma base eletrônica que agrupa registros médicos da população do Reino Unido (UK), com isso, o THIN contém dados de 17 milhões de pacientes, sendo capaz de representar a população total do Reino Unido, foi desenvolvido por Wei et al. (2020). A população de origem foi composta por indivíduos com idade a partir de 50 anos que não fizeram uso de IBP ou de ARH2, pelo menos um ano antes do estudo, que se deu de janeiro de 2000 a dezembro de 2016. Foram excluídos indivíduos com antecedentes de fratura ou câncer. Os resultados apontaram que o risco de fratura de quadril foi mais significativo em pacientes com uso de IBP do que em pacientes com uso de ARH2, uma vez que, em um período de acompanhamento de cinco anos, houve 370 casos de fratura de quadril associadas ao uso de IBP ao passo que 294 casos de fratura de quadril foram associados ao uso de ARH2, ambos para um espaço amostral de 1000 pessoas/ano. A relação de significância condizente foi de 1,27 (IC de 95%, 1,09-1,48).

Wang et al. (2020) dirigiram um estudo de coorte, a partir do Registro Nacional de Pacientes da Suécia, no período compreendido entre 1º de julho de 2016 a 31 de dezembro de 2016. A população de origem escolhida foi composta por todas as crianças com idade inferior a 18 anos na Suécia. Posteriormente, foram identificadas as crianças que tiveram início do uso de IBP durante o estudo e que não haviam feito uso anteriormente. A data-índice foi definida como a data de dispensação dos medicamentos. Foram excluídas aquelas com câncer, malformação esquelética congênita, transplante de órgãos, fratura associada ao nascimento em pelo menos 10 anos da data-índice, insuficiência hepática grave, fraturas e complicações dessas. Das 3.621.940 crianças incluídas no estudo, 117.234 haviam iniciado o uso de IBP, 2.373.292 não foram elegíveis para o pareamento, sendo, por fim, 115.933 pareamentos realizados entre crianças que tiveram início desse uso e crianças que não tiveram uso de IBP, para efeito de comparação. Após observações, notou-se a manifestação de maior risco de fraturas de

qualquer natureza nas crianças que fizeram uso de IBP no início do estudo (HR, 1,11 [IC de 95%, 1,06-1,15]), sendo as mais importantes as de membros superiores (HR 1,08 [IC de 95%, 1,03-1,13]) e inferiores (HR 1,19 [IC de 95%, 1,10-1,29]) e em outros locais (HR 1,15 [IC de 95%, 1,16-1,97]). Percebeu-se que não houve relação considerável com maiores riscos de fraturas na cabeça (HR 0,93 [IC de 95%, 0,76-1,13]) ou na coluna (HR 1,31 [IC de 95%, 0,95-1,81]). A relação de significância para qualquer fratura foi de 1,14, para a faixa etária de até 6 anos, e 1,09 para 12 anos ou mais. Em segunda análise, avaliou-se a associação entre o tempo do tratamento com IBP e o risco de fratura, a relação de significância foi de 1,08 (IC de 95%, 1,03-1,13), para tratamentos de até 30 dias, de 1,14 (IC 95%, 1,09-1,20) para tratamentos de duração de 31 a 364 dias, e de 1,34 (IC 95%, 1,13-1,58) para tratamentos com duração de pelo menos 365 dias. Em observações de IBPs individuais foi relacionado omeprazol. Em síntese, os autores destacam que embora as fraturas sejam pequenas, os riscos de fraturas são significativamente relevantes na escolha de IBPs para o tratamento em crianças.

Para Park et al. (2020), em seu estudo caso-controle aninhado com mais de 350.000 pacientes coreanos com DRGE e úlcera péptica no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2015, cujo objetivo foi investigar o risco de fraturas osteoporóticas em usuários de IBP em comparação com usuários de ARH2 e a associação entre fraturas e a duração e uso regular de IBP. Após os critérios de exclusão, foram excluídos aqueles com <50 anos de idade, com uso de serviço médico devido a câncer, síndrome de imunodeficiência adquirida, ou osteoporose dentro de 1 ano antes de entrar na coorte; ou que tenham um diagnóstico de fratura osteoporótica (coluna: S220, 221, 320, 327, M484, 485; úmero proximal: S422, 423; fêmur: S72; rádio distal: S525, 526) dentro de 1 ano antes da entrada na coorte. Com isso, 2.388.137 pacientes permaneceram no estudo. Obteve-se 59.240 casos pareados e 296.200 controles. As fraturas osteoporóticas foram definidas como fraturas de 4 partes: coluna, úmero proximal, fêmur e rádio distal. A data-índice foi a hora da fratura osteoporótica. No desenho do estudo, os critérios para o uso de IBP foram “qualquer uso”, “duração de uso”, e “uso regular”. Definiu-se qualquer uso de IBP como sendo prescrito pelo menos uma vez durante o período do estudo. Duração de uso sendo definido como os dias cumulativos de uso calculados pela adição dos dias das prescrições, independentemente da continuidade. Os dias cumulativos de IBP foram categorizados como <30, 30 - 59, 60 - 89, 90 - 179, 180 - 364, e ≥ 365 dias. O último ano anterior à fratura osteoporótica foi dividido em quatro trimestres. Identificando assim o número de trimestres com uso de IBP de um a quatro. O uso de IBP ao longo de quatro trimestres foi definido como “uso regular”. A média de idade dos pacientes foi de $64,8 \pm 8,0$ anos no grupo de fratura osteoporótica e $64,6 \pm 8,1$ anos no grupo de fratura não osteoporótica. A duração mediana do uso de IBP foi de 30 (intervalo interquartil, 14 - 74) dias. O risco de fratura osteoporótica tendeu a aumentar com o uso cumulativo de IBP ($P < 0,001$). O risco de fratura osteoporótica nos pacientes cujo uso cumulativo de IBP foi de mais de 1 ano foi maior do que os outros (OR: 1,42, IC 95%: 1,32 - 1,52). Analisou-se o risco de fratura osteoporótica de acordo com o uso regular recente de IBP. Os resultados mostraram que o risco de fratura osteoporótica aumentou conforme o número de quartos do uso de IBP durante o ano anterior à fratura osteoporótica (P para tendência $< 0,001$). Pacientes que usaram IBP regularmente tiveram um risco maior de fratura osteoporótica do que usuários exclusivos de ARH2 (OR: 1,37, IC de 95%: 1,26 - 1,50).

Resultados semelhantes foram encontrados na pesquisa de Min et al. (2020), em que foi também comprovado uma relação de associação entre fraturas osteoporóticas e a utilização de inibidores de bomba de próton. O grupo estudado foi de homens e mulheres com mais de 40 anos de idade (média de 54,3 anos) de acordo com os dados do NHIS, Serviço Nacional de Seguro de Saúde da Coreia do Sul. Para chegar a tal conclusão, foi analisada uma amostra de 1.391 usuários de IBP sem fraturas de osteoporose e um controle de 370.415 pessoas que não utilizavam os medicamentos durante os anos de 2002 e 2004. Quando comparados, maior risco na população que fazia uso recorrente dos IBP foi maior do que o grupo controle mesmo quando os critérios que interferiam na saúde dos ossos eram inseridos: idade, sexo, presença de osteoporose e uso de bisfosfonato, cálcio, vitamina D, reposição hormonal tratamento, esteróide e tiazida. Quando comparados ambos os grupos, foi verificado um aumento de fraturas de quadril desenvolvidas em pessoas que utilizavam inibidores de bomba de próton (2.23%,

31/1391) do que em não-usuários (1.25%, 4619/370415), mostrando um RR bruto de 1.787 (intervalo de confiança de 95%). A proporção de risco para desenvolvimento de fraturas foi ainda proporcional à utilização dos inibidores. Comparado com não usuáries de IBP (0 dia), os RRs totalmente ajustados de desenvolvimento de fratura de quadril foram 1350 (95% IC, 1203 a 1515) para usuáries de uso no intervalo de 1 a 90 dias de uso; 1487 (IC 95%, 0,957 a 2311) para usuáries de 91 a 180 dias; e 1771 (IC de 95%, 0,931 a 3,368) para usuáries acima de 80 dias.

Inibidores de Bomba de Prótons e Doença do Refluxo Gastroesofágico

Fattahi et al. (2019) realizaram um estudo transversal utilizando pacientes de uma clínica de gastroenterologia associada à Shiraz University of Medical Science, no Irã, sob uso de IBP a longo prazo. Os autores buscaram identificar se os usuáries de IBP a longo prazo são mais propensos a alterações na densidade mineral óssea. Foram selecionados 394 pacientes adultos, destes 133 pacientes foram incluídos no grupo sem comorbidades com tempo de uso ≥ 2 anos para tratamento de DRGE, sendo 261 pacientes no grupo de não usuáries de IBP por no mínimo 2 anos anteriores. Para comparação dos diferentes grupos, utilizou-se o método de randomização em bloco, pareados por idade, sexo e atividade física. A densitometria óssea (DMO) e o conteúdo mineral ósseo foram medidos em todos os participantes nas seguintes regiões: colo do fêmur, quadril e coluna lombar. Para a definição de osteopenia e osteoporose, foram utilizados os critérios da OMS. Entre os grupos, não foram identificadas diferenças significativas entre as taxas basais, bem como entre a distribuição de idade. Já a análise da DMO apresentou níveis de conteúdo mineral ósseo (BMC) consideravelmente mais baixos nos usuáries de IBP em todas as três regiões examinadas. Em relação à atividade física, os usuáries de IBP foram divididos de acordo com a intensidade da atividade em alto, moderado e baixo grau. Contudo, não foram observadas diferenças importantes no BMC entre os grupos. Além disso, o BMC e o T-Score também foram avaliados de acordo com a duração do uso de IBP, por meio da correlação de Pearson. Ainda, verificou-se uma relação positiva significativa entre a duração do uso da medicação e o BMC, apenas da região lombar. Houve a comparação, ainda, da frequência de osteopenia e osteoporose entre usuáries e não usuáries de IBP, que demonstrou diferença significativa na região do colo do fêmur. A osteopenia foi identificada em 47,3% do grupo de usuáries (n=133), e em 38,2% dos não usuáries (n=261). Quanto à osteoporose, 15,9% dos usuáries de IBP e 7,1% dos não usuáries apresentaram a condição. O estudo foi capaz de associar o uso a longo prazo dos inibidores de bomba de próton a menor DMO e maiores taxas de osteopenia e osteoporose. Os autores sugerem que estudos longitudinais podem esclarecer essa relação causal, mas apontam que não é aconselhável o uso excessivo de IBPs devido ao risco de enfraquecimento ósseo e fraturas.

Ainda sobre o contexto atual de aumento de pacientes tratados para distúrbios gastrointestinais, como úlceras pépticas e doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), o uso de inibidores da bomba de prótons torna-se crescente e prolongado. Nesse sentido, Kim et al. (2020) desenvolveram um estudo objetivando reafirmar a correlação entre uso de IBP, bifosfonato e risco de fratura em um possível grupo de alto risco. Foi realizado um estudo do tipo caso-controle aninhado, utilizando-se dados do banco de Serviço Nacional de Compartilhamento de Seguros de Saúde da Coreia (NIHSS). A população englobou mulheres com pelos menos 65 anos de idade e relato de úlcera péptica ou DRGE no período de janeiro de 2010 a junho de 2017. Foram então identificados os pacientes que sofreram fratura osteoporótica com diagnóstico de osteoporose prévio, em até 3 meses do evento traumático ou com fratura atual. Dessa maneira, conforme identificação pelo código da CID-10 e os critérios de elegibilidade e exclusão definidos, 21754 casos de fratura foram descritos e alinhados com 43508 controles por idade na data-índice (data do primeiro diagnóstico de distúrbio gastrointestinal), índice de comorbidade de Charlson e presença de osteoporose. Os resultados, por regressão logística condicional, indicaram que o uso de IBP e fraturas teve um OR bruto de 1,39 e ajustado de 1,15 (IC 95%: 1,11 – 1,20); 57,7 % dos casos fizeram uso de IBP (foram considerados qualquer um dos seguintes medicamentos: omeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol, ilaprazol), enquanto

49,8% dos controles consumiram. Evidenciou-se ainda uma associação significativa entre IBP e uso de bifosfonato. O risco de fratura em usuários de ambas as classes foi superior a usuários isolados de IBP (OR 1,15 vs 1,11). O risco de fratura osteoporótica elevou-se com o aumento do tempo de exposição ao IBP. Essa correspondência obteve razão de probabilidade ajustada de 1,02 (IC 95%: 0,96 – 1,09) para duração de exposição < 30 dias, enquanto 365 dias de exposição representaram OR de 1,71 (IC 95%: 1,55 – 1,89). De modo geral, os autores concluíram que o uso de inibidores da bomba de prótons pode elevar o risco de fraturas osteoporóticas em mulheres idosas, principalmente se o uso for prolongado e/ou associado aos bifosfonatos, o que requer atenção especial na prescrição para esse grupo de alto risco.

Inibidores de Bomba de Prótons e Doença Renal

Outro estudo relevante foi realizado por Fusaro et al. (2019), que avaliou risco de fraturas em pacientes que fazem hemodiálise. Nesse estudo de coorte prospectivo, foram incluídos 27.097 pacientes em hemodiálise, em unidades de diálise de vários países que estavam incluídos no estudo, são estes: Estados Unidos, França, Alemanha, Itália, Espanha, Reino Unido, Japão, Austrália, Nova Zelândia, Canadá, Bélgica e Suécia. Além disso, o estudo focou principalmente nos indivíduos hospitalizados, uma vez que assim haveria uma maior facilidade para obtenção de dados dos medicamentos por eles utilizados. Os pacientes deveriam preencher os critérios de inclusão, como fornecer informações de características como idade, sexo, raça e tempo de início da diálise, além de possuir todas as informações acerca do tratamento com IBP. Dentre estes, 49% faziam uso de IBP e, assim como todos, foram observados durante o estudo em um período de 10 a 28 meses. Os resultados desse estudo demonstraram que 1592 pacientes tiveram alguma fratura óssea, o que representa 3,8 fraturas ósseas a cada 100 pessoas por ano, nesse espaço amostral. Pode-se perceber uma maior incidência de fraturas ósseas nos pacientes em hemodiálise hospitalizados que faziam uso dos inibidores de bomba de prótons. Diante do que foi exposto, os autores puderam concluir que o uso de IBP está relacionado ao risco de fraturas nos pacientes que fazem hemodiálise, no entanto não fizeram nenhuma vinculação entre o tempo de hemodiálise e do uso de IBP com o risco de fratura, e sugerem uma avaliação mais criteriosa da relação riscos / benefícios no momento da prescrição desses medicamentos.

Inibidores de Bomba de Prótons e Osteoporose

Acrescenta-se que Kendler et al. (2019) desenvolveram um estudo retrospectivo pela análise da coorte do ensaio clínico multicêntrico “Efeitos da teriparatida e do risedronato em novas fraturas em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose severa (VERO)”, realizado em 123 centros especializados no manejo de pacientes com osteoporose em países da Europa, América do Sul e América do Norte. Os autores objetivaram estudar a associação entre a exposição a psicotrópicos e IBPs, risco de fratura e potencial impacto na terapia medicamentosa testada no ensaio (teriparatida e risedronato). Nessa população inicial randomizada, que recebeu tratamento por teriparatida ou risedronato por 24 meses, constituída de 1360 mulheres com mais de 45 anos de idade, pós-menopáusicas com pelos menos duas fraturas vertebrais moderada ou uma grave e densidade mineral óssea T-score ≤ -1.50 , foram identificadas 406 pacientes usuárias de IBPs (29,9%) e 954 que não utilizavam nenhum dos seguintes fármacos: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol e rabeprazol. Os resultados apontaram que apesar do uso de IBPs não impactar nas repercussões da terapia em estudo pelo ensaio, ou seja, o consumo concomitante desse fármaco não alterou o efeito do tratamento analisado, os pacientes em uso de IBPs demonstraram aumento estatisticamente expressivo do risco de fraturas vertebrais novas e agravadas em conjunto se comparado aos não usuários, independente do tratamento por teriparatida ou risedronato. Nessa esteira, os autores ressaltaram que usuários de IBP possuem risco mais proeminente de novas e agravadas fraturas nessa coorte. Eles defendem uma prescrição cautelosa e de menor exposição de tempo a essa classe de fármaco, sobretudo em pacientes de alto risco para fraturas.

Ainda sobre fratura osteoporótica, Park et al (2020) mostraram relações elucidativas de tal evento com mulheres coreanas acima de 66 anos de idade, por meio de dados do Serviço de Seguro de Saúde Nacional da Coreia, que possui uma abrangência de cerca de 97% da população do país. A comparação foi feita com o uso isolado de ARH2. O estudo caso-controle foi realizado em 8.903 casos diagnosticados e 44.515 controles sem fraturas; a amostra foi acompanhada entre os anos de 2009 e 2015. Como resultado da pesquisa, o uso de IPB foi associado diretamente ao maior risco de fraturas osteoporóticas, quando comparado unicamente com ARH2. Além disso, a utilização dos IBP's por um intervalo de tempo maior que um ano e de forma recorrente foi averiguado como um fator de associação ao risco das fraturas causadas por osteoporse.

Inibidores de Bomba de Prótons e Doença Hepática

Estudos apontam também que a fragilidade óssea é um fator proeminente de morbimortalidade em decorrência das complicações após um quadro de cirrose hepática. Sabe-se que as fraturas ósseas apresentam fisiopatologia multifatorial nessa população, na qual o risco de lesões é maior se comparado a pacientes sem doenças hepáticas. Ressalta-se ainda que o uso excessivo e descontrolado de IBPs por pacientes cirróticos emerge como fator de risco modificável para essas fraturas. Nesse cenário, o estudo de Labenz et al. (2020) buscou investigar a associação do uso desses fármacos e a propensão a fraturas. Foi realizado um estudo do tipo caso-controle aninhado de base populacional que explorou dados do banco Disease Analyzer (IQVIA) da Alemanha. A população inicial de pacientes, considerando a Classificação Internacional de Doenças (CID-10), englobou todos os pacientes adultos com diagnóstico de cirrose hepática atendidos pelas 1178 clínicas gerais no país entre 1º de janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2019. A amostra foi definida em 1795 pacientes cirróticos afetados por fraturas e 10235 controles sem fraturas. Como data-índice foi considerada a data do primeiro diagnóstico de fratura óssea definida e identificada pelo código da CID-10. Os resultados evidenciaram que o uso de IBP, durante o ano anterior de inclusão no estudo, foi mais acentuado em pacientes com fraturas (67%) comparativamente aos controles (57,4%), na qual 90% das prescrições eram constituídas por pantoprazol ou omeprazol, sendo que a associação do medicamento e o risco de fraturas foi mais recorrente em pacientes masculinos. Durante os 5 anos anteriores à data-índice, tendo como referência nenhum uso de IBP, observou-se importante efeito dose-dependente dessa classe de medicamento, na medida em que doses cumulativas superiores a 50000 mg (OR - Odds ratio - 1,63, IC - Intervalo de confiança- de 95% 1,32-2,03) apresentaram risco mais acentuado de fratura óssea do que doses \leq 5000 mg. Sucintamente, os autores concluíram uma associação dose-dependente entre o uso de IBP e risco de fraturas em pacientes com cirrose hepática, além de ressaltarem a importância de avaliação cautelosa do risco-benefício para uso dessa classe farmacológica neste perfil de paciente.

Inibidores de Bomba de Prótons e Diabetes mellitus tipo 2

Chou et al. (2020) conduziram um estudo coorte retrospectivo por meio de dados da Coorte Longitudinal de Pacientes com Diabetes (LHDB 2000), em Taiwan. A amostra contou com 120.000 pacientes, a cada ano do tempo de estudo, com diabetes mellitus recém-diagnosticado, totalizando 1,68 milhões de inscritos entre 2000 e 2013. Critérios de inclusão e exclusão elegeram 398.885 pacientes para a análise. Destes, 44.431 eram usuários de inibidores de bomba de próton e 177.364, não usuários. Dados a respeito de fratura de quadril foram coletados durante todo o período em ambos os grupos (usuários e não usuários) para avaliação de taxa cumulativa da lesão, que foi estimada usando o método Kaplan-Meier. O risco para fratura de quadril foi calculado de acordo com o uso ou não de IBP e houve análises de sensibilidade para avaliar os efeitos das doses utilizadas. Durante o acompanhamento, 1,54% (683) dos usuários de IBP sofreram fratura de quadril em comparação com 1,02% no grupo dos não usuários. O estudo revelou também o tempo de readmissão para incidência cumulativa da fratura entre os diferentes grupos, após um acompanhamento de 5 anos. Nesse contexto, o grupo de usuários de IBP mostrou uma incidência de fratura de quadril significativamente maior que a do grupo de não usuários (taxa de 3,27% vs. 2,16%,

respectivamente). Não foram identificadas diferenças consideráveis nas relações dose-resposta ministradas em diferentes eventos no estudo entre o uso de de IBP e o risco de fratura de quadril. No entanto, os autores concluem que há risco aumento desse acometimento em pacientes com DM2 que utilizam IBP a longo prazo.

Ademais, Ock M et al (2022), realizaram um estudo de coorte retrospectivo, que objetivou avaliar o risco de osteoporose ou fratura em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), coadministrados com tiazolidinediona (TZD) e inibidor da bomba de prótons (IBP). Para isso, utilizaram o banco de dados National Sample Cohort de 2003 a 2013. O estudo incluiu pacientes adultos com DM2, em administração concomitante, pela primeira vez, de TZD e IBP's. Para determinar a razão de risco de osteoporose ou fratura na coorte de coadministração (TZD + IBP) em comparação com o grupo somente TZD, foi utilizado o modelo de risco proporcional de Cox. Foram selecionados 9.073 pacientes administrados com TZD, dos quais apenas 7.240 foram elegíveis, sendo 545 deles TZD + IBP e 6.695 apenas TZD. Após a correspondência do score de propensão de 1:3, 1.635 pacientes permaneceram no grupo somente TZD e 545 permaneceram no grupo TZD + IBP. Diante das análises, foi possível perceber que o risco de fratura ou osteoporose foi consideravelmente maior em pacientes que estavam em administração concomitante das duas medicações, ou seja, na coorte TZD + IBP, do que os que estavam somente com TZD. A taxa de risco ajustada (HR) para osteoporose ou fratura foi de 1,47 (IC 95% 1,05 – 2,07). Por fim, o estudo concluiu que o risco de osteoporose ou fratura está aumentado, quando associado ao uso de TZD e IBP.

Inibidores de Bomba de Prótons e vasculite por ANCA

A pesquisa de Miyano et al (2020), um estudo caso-controle realizado no Japão, entre junho de 2010 e março de 2018, objetivou estabelecer relações entre o risco de fratura de pacientes que utilizavam inibidores de bomba de prótons e os que faziam tratamento com antagonistas do receptor de histamina-2 quando associados ao quadro de vasculite por ANCA (anticorpo anticitoplasmático de neutrófilo), AAV. O grupo estudado foi de paciente com diagnóstico recente de AAV (tratamento com média de 52 dias), contando com 149 pacientes com fraturas entre as 22.821 pessoas do controle e com idade avançada. A idade média encontrada foi de 77 anos e com maioria de mulheres (66%, 99 dos 149 incluídos no grupo de pessoas com fraturas). Os grupos foram divididos em duas partes: pacientes que utilizavam IBP (omeprazol, lansoprazol, rabeprazol e esomeprazol) e aqueles que usavam ARH2 (famotidina, ranitidina, cimetidina e nizatidina). Após a análise, foi constatado que usuários de IBP obtiveram um risco significativamente maior de fraturas do que os que estavam em tratamento com ARH2 (odds ratio, 3,76; 95% CI: 1,37, 10,3). A proporção de pacientes em uso de IBPs foi de 91,3% (136 de 149) e 80,2% (478 de 596) nos grupos de caso e controle, respectivamente. Além disso, o uso de IBP foi significativamente associado a fraturas após ajuste para idade, sexo, IMC, hábito de fumar, índice de licitude, insuficiência renal e bifosfonato (probabilidades ajustadas Razão. 3,76; 95% CI: 1,37. 10,3). Dos pacientes controles, 22.821, 0,6% desenvolveram fraturas. A divisão contou com fraturas ósseas operadas no hospital (30%), fora do hospital (69%) e ambos os locais (1%). Os tipos de osso fraturas foram fraturas ósseas clássicas (60%) e osteofraturas poróticas e de compressão óssea (40%).

Inibidores de Bomba de Prótons e Obesidade

O trabalho realizado por Sampaio et al. (2021), um estudo retrospectivo transversal, buscou a relação entre a baixa densidade mineral óssea (DMO) em pacientes obesos e fraturas e fatores de risco para osteoporose, encontrou também associação de baixa DMO e uso de IBPs em pacientes com fraturas prévias ($p < 0,05$). Embora saiba-se que o aumento do índice de massa corporal (IMC) tem influência positiva na DMO, o estudo abordou em contrapartida que o excesso de peso e gordura visceral podem contribuir para o aumento do risco de fraturas em razão da inflamação e da reabsorção óssea. A amostra do estudo foi selecionada a partir de um banco de dados do Serviço de Endocrinologia e Metabologia (SEMPR) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR), incluindo todos os pacientes entre 2 e 18 anos e com IMC acima de

30 kg/m², foram excluídos aqueles com peso acima de 120kg por questões de limitação de equipamentos, impedindo a avaliação dos pacientes com obesidade classe 3 (IMC > 40 kg/m²). De 2188 pacientes, a amostra final contou com 619 pacientes, com média de idade de 63 anos, tendo sua maioria composta por mulheres e indivíduos brancos. Da amostra, a baixa DMO prevaleceu em indivíduos de faixa etária mais alta (p<0,001), com menor IMC (p=0,001) e com fraturas prévias (p<0,001). Além disso, 14% da amostra (87 pacientes) apresentava histórico de fraturas prévias, percebeu-se que esses pacientes também faziam uso de vitamina D e cálcio, analgésicos e IBPs, notou-se ainda que a chance de um paciente ter fratura prévia foi 1,62 vezes maior naqueles que tomavam IBPs em comparação com os pacientes que não faziam uso desses medicamentos, considerando que o valor da DMO estava abaixo do esperado para a faixa etária. Dessa forma, concluiu-se que o uso de IBP teve associação com a redução da DMO e com o aumento da incidência de fraturas, provavelmente pelo efeito dessa classe de medicamentos na diminuição da absorção de cálcio e magnésio e crescimento da reabsorção óssea.

Tabela 1 - Publicações científicas que correlacionam o uso de IBP's e risco de desenvolvimento fratura em pacientes com ou sem comorbidades.

| Título | Autores/ Ano de publicação/ Local | Tipo de Estudo | Resultados |
|---|------------------------------------|------------------------------|---|
| Increased Risk of Bone Fractures in Hemodialysis Patients Treated with Proton Pump Inhibitors in Real World: Results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) | Fusaro et al., 2019/EUA | Coorte prospectivo | Os resultados desse estudo demonstraram que 1592 pacientes tiveram alguma fratura óssea, o que representa 3,8 fraturas ósseas a cada 100 pessoas por ano, nesse espaço amostral. Pode-se perceber uma maior incidência de fraturas ósseas nos pacientes em hemodiálise hospitalizados que faziam uso dos inibidores de bomba de prótons. |
| The Association Between Prolonged Proton Pump Inhibitors Use and Bone Mineral Density | Fattahi et al., 2019/Irã | Estudo transversal analítico | A análise da DMO apresentou níveis de conteúdo mineral ósseo (BMC) consideravelmente mais baixos nos usuários de IBP. A osteopenia foi identificada em 47,3% do grupo de usuários (n=133), e em 38,2% dos não usuários (n=261). Quanto à osteoporose, 15,9% dos usuários de IBP e 7,1% dos não usuários apresentaram a condição. |
| Psychotropic medications and proton pump inhibitors and the risk of fractures in the teriparatide versus risedronate VERO clinical trial | Kendler et al., 2019/Países Baixos | Estudo retrospectivo | Pacientes em uso de IBPs demonstraram aumento estatisticamente expressivo do risco de fraturas vertebrais novas e agravadas em conjunto se comparado aos não usuários (RR 1,57; IC de 95%: 1,04 - 2,317; p = 0,032). |
| Association between proton pump inhibitors use and risk of hip fracture: A general population-based cohort study | Wei et al. 2020 / Reino Unido | Estudo de coorte | Os resultados apontaram que o risco de fratura de quadril foi mais significativo em pacientes com uso de IBP do que em pacientes com uso de ARH2, uma vez que, em um período de acompanhamento de cinco anos, houve 370 casos de fratura de quadril associadas ao uso de IBP ao passo que 294 casos de fratura de quadril foram associados ao uso de ARH2, ambos para um espaço amostral de 1000 pessoas/ano. A relação de significância condizente foi de 1,27 (IC de 95%, 1,09-1,48). |
| Proton pump inhibitor use and risk of hip fracture in patients with type 2 diabetes. | Chou et al., 2020/Taiwan | Coorte retrospectivo | Durante o acompanhamento, 1,54% (683) dos usuários de IBP sofreram fratura de quadril em comparação com 1,02% no grupo dos não usuários. O estudo revelou também o tempo de readmissão para incidência cumulativa da fratura entre os diferentes grupos, após um acompanhamento de 5 anos. Nesse contexto, o grupo de usuários de IBP mostrou uma incidência de fratura de quadril significativamente maior que a do grupo de não usuários (taxa de 3,27% vs. 2,16%, |

respectivamente).

| | | | |
|--|---------------------------------|--|--|
| Proton pump inhibitor use is associated with hip fracture development: a nationwide population-based cohort study. | Min et al, 2020/Coreia do Sul | Caso-controle de coorte retrospectiva | As fraturas associadas à osteoporose foram mais frequentes em pessoas que fizeram uso de IBP quando comparado ao controle. Os resultados persistiram após ajuste de variáveis como idade, sexo e uso de outras drogas que influenciavam na saúde dos ossos. |
| Comparing proton pump inhibitors with histamin-2 receptor blockers regarding the risk of osteoporotic fractures: a nested case-control study of more than 350,000 Korean patients with GERD and peptic ulcer disease | Park et al., 2020/EUA | Estudo de caso-controle | O risco de fratura osteoporótica tendeu a aumentar com o uso cumulativo de IBP. O risco de fratura nos pacientes cujo uso cumulativo de IBP foi de mais de 1 ano foi maior do que os outros. Pacientes que usaram IBP regularmente nos últimos anos tiveram um risco maior de fratura osteoporótica do que usuários exclusivos de ARH2. |
| Comparison of fracture risk between proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists in ANCA-associated vasculitis patients: a nested case-control study. | Miyano et al, 2020/Inglaterra | Estudo caso-controle pareado retrospectivo | Houve um maior risco de desenvolver fraturas por parte dos usuários de IBP em comparação com pacientes que utilizaram ARH2 quando colocados no contexto de diagnóstico recente de AAV. A duração média do tratamento até a fratura foi de 52 dias. A proporção de pacientes em uso de IBPs foi de 91,3% e (136 de 149) e 80,2% (478 de 596) nos grupos de caso e controle, respectivamente. |
| Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Fracture in Children | Wang et al. 2020 / Suécia | Estudo de coorte | Notou-se a manifestação de maior risco de fraturas de qualquer natureza nas crianças que fizeram uso de IBP no início do estudo, sendo em membros superiores e inferiores e em outros locais; percebeu-se, ainda, que não houve relação considerável com maiores riscos de fraturas na cabeça ou na coluna. A relação de significância para qualquer fratura foi de 1,14, para a faixa etária de até 6 anos, e 1,09 para 12 anos ou mais. Em segunda análise, avaliou-se a associação entre o tempo do tratamento com IBP e o risco de fratura, a relação de significância foi de 1,08, para tratamentos de até 30 dias, de 1,14 para tratamentos de duração de 31 a 364 dias, e de 1,34 para tratamentos com duração de pelo menos 365 dias. Em observações de IBPs individuais foi relacionado ao omeprazol. |
| Proton pump inhibitors increase risk of bone fractures in men with cirrhosis: a population-based study | Labenz et al., 2020/EUA | Estudo de caso-controle | 67% dos casos de fratura fizeram uso de IBP. Observou-se importante efeito dose-dependente positivo: doses cumulativas superiores a 50000 mg durante 5 anos apresentaram risco mais acentuado de fratura óssea do que doses ≤5000 mg. |
| Association between proton pump inhibitor use and risk of fracture: A population-based case-control study | Kim et al., 2020/EUA | Estudo de caso-controle. | 57,7 % dos casos de fratura fizeram uso de IBP. 365 dias de exposição ao IBP representaram OR de 1,71 (IC 95%: 1,55 – 1,89) de risco do evento. O risco de fratura osteoporótica elevou-se com o aumento do tempo de exposição ao IBP e uso concomitante de bifosfonato. |
| Comparative analysis of the risk of osteoporotic fractures with proton pump inhibitor use and histamine-2 receptor antagonist therapy in elderly women: A nationwide population-based nested case-control study. | Park et al, 2020/Holanda. | Estudo de caso-controle | O uso de IBP foi associado ao maior risco de osteoporose em comparação com o ARH2 isolado. Em particular, o aumento foi maior em mulheres que utilizavam os inibidores de bomba de próton há mais de um ano. |
| Non-union and use of proton pump inhibitors in the treatment of femoral and | Fernandez-Arroyabe et al, 2021/ | Estudo de caso-controle | O uso prolongado de IBPs foi associado a um maior risco de desenvolvimento de pseudoartrose no seguimento do tratamento de fraturas de ossos longos dos membros |

tibial shaft fractures: a nested case-control study

inferiores. Também foi associado a um maior risco de não união óssea no seguimento da fratura. Um total de 204 fraturas foram analisadas, atendendo aos critérios de inclusão do estudo. Destes, 105 pacientes fizeram uso de IBPs durante o tratamento. Os usuários de IBP apresentaram OR bruto e corrigido de 1,37 e 1,38, respectivamente, para necessidade de dinamização ortopédica posterior da haste – indicada por ausência de sinais clínicos ou radiológicos de cicatrização óssea após seis meses do seguimento. Além disso, o OR para reabordagem cirúrgica subsequente da lesão foi de 7,03, em comparação ao controle.

| | | | |
|---|---------------------------|----------------------------------|---|
| Association between fractures and traditional risk factors for osteoporosis and low bone mineral density in patients with obesity | Sampaio et al, 2021 | Estudo retrospectivo transversal | Pacientes obesos, com baixa DMO, faixa etária avançada e que haviam fraturas prévias também faziam uso de IBPs, sinalizando uma associação entre o uso dessa classe de medicamentos e o risco de fraturas. |
| Osteoporosis or fracture risk associated with thiazolidinedione and proton pump inhibitor co-administration in patients with type 2 diabetes mellitus | Ock M, Lee S, Kim H, 2022 | Estudo de coorte retrospectivo | Observou-se um aumento do risco de osteoporose ou fratura em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2, que fazem uso de Tiazolidinediona (TZD) e Inibidor de Bomba de Prótons (IBP). Havendo um risco de osteoporose ou fratura consideravelmente maior na coorte TZD + IBP do que na coorte somente TZD. |

Fonte: Autores.

4. Conclusão

O presente estudo contemplou evidências clínicas mais atualizadas acerca da fratura óssea como um efeito iatrogênico decorrente do uso de IBP's dependente de tempo de tratamento, em diferentes populações-alvo, para várias faixas etárias e comorbidades associadas.

Evidenciou-se que o emprego desses fármacos em pacientes com DRGE, osteoporose, obesidade ou diabéticos aumenta o risco de desenvolvimento de fraturas. Ressalva-se, que o aparecimento de fraturas prejudica a qualidade de vida dos pacientes que precisam fazer a terapia antiulcerosa.

Os resultados permitem sugerir que há necessidade de revisão de dose e tempo de tratamento quando houver indicação do uso de IBPs. Mais estudos clínicos com amostragens abrangentes, detalhados e bem conduzidos são indicados para melhor estabelecer a relação fisiopatológica do uso prolongado de IBP e desenvolvimento de fratura óssea.

Referências

- Castellana, C., Pecere, S., Furnari, M., Telese, A., Matteo, M. V., Haidry, R., & Eusebi, L. H. (2021). Side effects of long-term use of proton pump inhibitors: practical considerations. *Polish archives of internal medicine-polskie archiwum medycyny wewnetrznej*, 131(6), 541-549.
- Chey, W. D., Leontiadis, G. I., Howden, C. W., & Moss, S. F. (2017). ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 112(2), 212-239.
- Chou, Y. S., Jiang, H. J., Chen, C. H., Ho, P. S., & Lee, T. C. (2020). Proton pump inhibitor use and risk of hip fracture in patients with type 2 diabetes. *Scientific reports*, 10(1), 1-8.
- Durrani, S., & Rothenberg, M. (2017). Recent advances in eosinophilic esophagitis. *F1000Research*, 6.
- Fattahi, M. R., Niknam, R., Shams, M., Anushiravani, A., Taghavi, S. A., Omrani, G. R., & Mahmoudi, L. (2019). The association between prolonged proton pump inhibitors use and bone mineral density. *Risk management and healthcare policy*, 12, 349.
- Fusaro, M., D'Arrigo, G., Pitino, A., Iervasi, G., Tentori, F., Robinson, B., ... & Tripepi, G. (2019). Increased risk of bone fractures in hemodialysis patients treated with proton pump inhibitors in real world: results from the Dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Journal of Bone and Mineral Research*, 34(12), 2238-2245.
- Kendler, D. L., Marin, F., Geusens, P., López-Romero, P., Lespessailles, E., Body, J. J., & Minisola, S. (2020). Psychotropic medications and proton pump inhibitors and the risk of fractures in the teriparatide versus risedronate VERO clinical trial. *Bone*, 130, 115113.

- Kim, J. J., Jang, E. J., Park, J., & Sohn, H. S. (2020). Association between proton pump inhibitor use and risk of fracture: A population-based case-control study. *PLoS one*, *15*(7), e0235163.
- Labenz, C., Wörns, M. A., Adarkwah, C. C., Galle, P. R., Schattenberg, J. M., & Kostev, K. (2020). Proton pump inhibitors increase risk of bone fractures in men with cirrhosis: a population-based study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *52*(6), 1042-1050.
- Lenihan, C. R., Nair, S. S., Vangala, C., Ramanathan, V., Montez-Rath, M. E., & Winkelmayer, W. C. (2017). Proton pump inhibitor use and risk of hip fracture in kidney transplant recipients. *American Journal of Kidney Diseases*, *69*(5), 595-601.
- Min, Y. W., Lee, Y. C., Kim, K., Ryu, S., Hong, K. S., Jeon, H. H., ... & Rhee, P. L. (2020). Proton pump inhibitor use is associated with hip fracture development: a nationwide population-based cohort study. *The Korean journal of internal medicine*, *35*(5), 1084.
- Miyano, S., Michihata, N., Sada, K.-E., Uda, K., Matsui, H., Fushimi, K., . . . Yasunaga, H. J. R. (2021). Comparison of fracture risk between proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists in ANCA-associated vasculitis patients: a nested case-control study. *60*(4), 1717-1723.
- Ock, M., Lee, S., & Kim, H. (2022). Osteoporosis or fracture risk associated with thiazolidinedione and proton pump inhibitor co-administration in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*.
- Park, J.-H., Song, Y.-M., Jung, J.-H., & Han, K. J. B. (2020). Comparative analysis of the risk of osteoporotic fractures with proton pump inhibitor use and histamine-2 receptor antagonist therapy in elderly women: A nationwide population-based nested case-control study. *135*, 115306.
- Sampaio, L. G., Marques, J., Petterle, R. R., Moreira, C. A., & Borba, V. Z. C. (2021). Association between fractures and traditional risk factors for osteoporosis and low bone mineral density in patients with obesity. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, *65*, 152-163.
- Strand, D. S., Kim, D., Peura, D. A. J. G., & liver. (2017). 25 years of proton pump inhibitors: a comprehensive review. *11*(1), 27.
- Vicentini, M., Mancuso, P., Giorgi Rossi, P., Di Pede, S., Pellati, M., Gandolfi, A., ... & Ferretti, A. (2019). A cluster randomized trial to measure the impact on nonsteroidal anti-inflammatory drug and proton pump inhibitor prescribing in Italy of distributing cost-free paracetamol to osteoarthritic patients. *BMC family practice*, *20*(1), 1-9.
- Wang, Y. H., Wintzell, V., Ludvigsson, J. F., Svanström, H., & Pasternak, B. (2020). Association between proton pump inhibitor use and risk of fracture in children. *JAMA pediatrics*, *174*(6), 543-551.
- Wei, J., Chan, A. T., Zeng, C., Bai, X., Lu, N., Lei, G., & Zhang, Y. J. B. (2020). Association between proton pump inhibitors use and risk of hip fracture: a general population-based cohort study. *139*, 115502.
- Li, J., Xie, X., Liu, W., Gu, F., Zhang, K., Su, Z., ... & Yu, T. (2021). Acid-Suppressive Drugs and Risk of Fracture in Children and Young Adults: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Frontiers in Pharmacology*, 1804.
- Yang, X., Li, Y., Sun, Y., Zhang, M., Guo, C., Mirza, I. A., & Li, Y. Q. (2018). Vonoprazan: a novel and potent alternative in the treatment of acid-related diseases. *Digestive Diseases and Sciences*, *63*(2), 302-311.
- Yu, L., Luo, L., Long, X., Liang, X., Ji, Y., Graham, D. Y., & Lu, H. (2019). High-dose PPI-amoxicillin dual therapy with or without bismuth for first-line *Helicobacter pylori* therapy: a randomized trial. *Helicobacter*, *24*(4), e12596.
- Zanaty, M. I., Abdel-Moneim, A., Kitani, Y., Sekiguchi, T., & Suzuki, N. (2021). Effect of Omeprazole on Osteoblasts and Osteoclasts in vivo and in the in vitro Model Using Fish Scales. *Biochemistry (Moscow)*, *86*(10), 1192-1200.