

Desenvolvimento de um protocolo de inibidor de bomba de prótons na profilaxia de lesão aguda de mucosa gástrica: relato de experiência

Development of a proton pump inhibitor protocol in the prophylaxis of acute gastric mucosal injury: experience report

Desarrollo de un protocolo inibidor de la bomba de protones en la profilaxis de la lesión aguda de la mucosa gástrica: Informe de experiencia

Recebido: 24/05/2022 | Revisado: 12/06/2022 | Aceito: 16/06/2022 | Publicado: 18/06/2022

Damaris Santana Cardoso

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7574-1829>
Universidade Federal de Sergipe, Brasil
E-mail: dandandamares@hotmail.com

Luiz Eduardo Oliveira Matos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7470-273X>
Universidade Federal de Sergipe, Brasil
E-mail: eduardooliveiramattos@gmail.com

Izadora Menezes da Cunha Barros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-6020>
Universidade Federal de Sergipe, Brasil
E-mail: izadora.barros@academico.ufs.br

Júlia Santana Lisboa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6585-4176>
Universidade Federal de Sergipe, Brasil
E-mail: juliasl1@hotmail.com

Samara Siqueira Santos Fernandes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6849-3089>
Hospital Universitário de Lagarto, Brasil
E-mail: samara.fernandes@ebserh.gov.br

Thaís Calumby Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6849-3089>
Hospital Universitário de Lagarto, Brasil
E-mail: thaisa.calumby@ebserh.gov.br

Resumo

O presente trabalho objetivou descrever a elaboração de um protocolo de uso dos inibidores de bomba de prótons na profilaxia de lesão aguda de mucosa gástrica (LAMG). Trata-se de um estudo de caráter transversal e descritivo, do tipo relato de experiência, que foi desenvolvido no período de junho a outubro de 2021. O protocolo foi elaborado baseado no modelo proposto por Stetler (1998) que consiste nas seguintes fases: 1) estabelecimento dos propósitos da revisão de literatura; 2) análise crítica dos estudos; 3) coleta de dados; 4) construção do protocolo. Foi realizada uma revisão bibliográfica nas bases de dados Pubmed, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), UpToDate e Scielo. O uso crônico de inibidores de bomba de prótons não respaldado por evidências clínicas, ainda são marcantes no cenário nacional e mundial. Nesse sentido, os protocolos institucionais surgem como uma alternativa que visa reforçar a segurança e eficácia de cuidados clínicos, racionalizar e uniformizar as prescrições e, conseqüentemente, reduzir custos.

Palavras-chave: Antiulcerosos; Inibidores de bomba de prótons; Protocolo de tratamento; Lesão Aguda de mucosa gástrica.

Abstract

The present work aims to describe the elaboration of a protocol for the use of proton pump inhibitors in the prophylaxis of acute gastric mucosal injury (LAMG). This is a cross-sectional and descriptive study, of the experience report type, which was developed from June to October 2021. The protocol was elaborated based on the model proposed by Stetler (1998) which consists of the following phases: 1) establishment of the purposes of the literature review; 2) critical analysis of studies; 3) data collection; 4) protocol construction. A bibliographic review was carried out in Pubmed, Virtual Health Library (BVS), UpToDate, and Scielo databases. The chronic use of proton pump inhibitors, not supported by clinical evidence, is still remarkable in the national and world scenario. In this sense,

institutional protocols emerge as an alternative that aims to reinforce the safety and efficacy of clinical care, rationalize and standardize prescriptions and, consequently, reduce costs.

Keywords: Antiulcers; Proton pump inhibitors; Treatment protocol; Acute gastric mucosal injury.

Resumen

El presente trabajo tiene como objetivo describir el desarrollo de un protocolo para el uso de inhibidores de la bomba de protones en la profilaxis de la lesión aguda de la mucosa gástrica (LAMG). Se trata de un estudio transversal y descriptivo, del tipo informe de experiencia, que se desarrolló de junio a octubre de 2021. El protocolo se elaboró con base en el modelo propuesto por Stetler (1998) que consta de las siguientes fases: 1) establecimiento de los propósitos de la revisión bibliográfica; 2) análisis crítico de los estudios; 3) recopilación de datos; 4) construcción del protocolo. Se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos Pubmed, Biblioteca Virtual en Salud (BVS), UpToDate y Scielo. El uso crónico de inhibidores de la bomba de protones, no respaldado por evidencia clínica, sigue siendo notable en el escenario nacional y mundial. En ese sentido, los protocolos institucionales surgen como una alternativa que tiene como objetivo reforzar la seguridad y eficacia de la atención clínica, racionalizar y estandarizar las prescripciones y, consecuentemente, reducir los costos.

Palabras clave: Antiulcerosos; Inhibidores de la bomba de protones; Protocolo de tratamiento; Lesión aguda de la mucosa gástrica.

1. Introdução

A Lesão Aguda de Mucosa Gástrica (LAMG), também conhecida como úlcera de estresse, é uma condição clínica relacionada à resposta inflamatória e simpática de traumas, queimaduras, choque ou sepse. A maioria dos pacientes permanecem assintomáticos, porém quando clinicamente manifestada, a LAMG apresenta-se comumente a partir de episódios de sangramento gastrointestinal (Fioramonte et al., 2020).

Os Inibidores da Bomba de Prótons (IBP), por sua vez, são medicamentos que bloqueiam a secreção ácida pela ligação irreversível e inibição da bomba ATPase de hidrogênio e potássio que reside na superfície luminal da membrana da célula parietal, inibindo o estágio final da produção de ácido gástrico. Geralmente são bem tolerados e possuem formas de administração por via oral e endovenosa (Toews et al., 2018, Wolfe, 2021).

Nos últimos anos tem sido crescente o uso dos IBP, sendo uma das classes terapêuticas mais prescritas no mundo (Damascena & Costa, 2020, Reimer, 2013). O primeiro inibidor da bomba de prótons comercializado foi o omeprazol, e atualmente soma 80% das prescrições medicamentosas dos IBP na atenção primária e secundária em todo o mundo, inclusive no cenário hospitalar, sendo amplamente prescrito, e com certa frequência percebe-se sua forma de administração e posologia equivocadas (Forgacs & Loganayagam, 2008, Who, 2015).

Esses medicamentos são empregados na profilaxia de LAMG, bem como no tratamento de inúmeras doenças gástricas, dentre as quais a doença do refluxo gastroesofágico, esôfago de Barrett, esofagite, cicatrização de úlceras pépticas causada por uso de AINES ou infecção por *H. Pylori* e em síndromes hipersecretivas, como na síndrome de Zollinger-Ellison. Além disso, são empregados na prevenção de úlceras em usuários crônicos de anti-inflamatórios não esteroidais (Malfertheiner et al., 2017, Farrell et al., 2017).

É preferível a administração de IBP em pacientes críticos com via oral liberada por ser mais eficaz (Toews et al., 2018, Barkun et al., 2012). No entanto, apesar da relevância na prática clínica diária, é observado o aumento do uso crônico, inadequado e indiscriminado dos IBP, não respaldado por evidências clínicas robustas, o que aumenta o risco de interações medicamentosas, efeitos adversos, efeitos a longo prazo e custos para o sistema público de saúde (Damascena & Costa, 2020, Li et al., 2013). Diante disso, este estudo teve como objetivo descrever a elaboração de um protocolo de uso de IBP na profilaxia de LAMG.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo de caráter descritivo, do tipo relato de experiência, pois os autores registram e descrevem o fenômeno investigado e/ou ocorrido, e de abordagem transversal, uma vez que foi desenvolvido em período de tempo definido, no período de junho a outubro de 2021 (Barreto & Filho, 2011, Romanowski et al., 2019). Nesse sentido, o presente estudo apresenta um relato acerca do desenvolvimento de um protocolo clínico para profilaxia de LAMG com IBP em um hospital universitário no estado de Sergipe, considerado porta-aberta, de urgência e emergência e referência para rede de atenção à saúde (RAS) de uma macrorregião estadual, que realiza atendimento a pacientes de várias faixas etárias, com capacidade para 94 leitos e atendimento de emergência 24 horas. Os leitos são distribuídos da seguinte forma: 12 leitos de terapia intensiva, 63 leitos de enfermarias e 19 leitos de unidade de urgência emergência. Em geral, a instituição atende, principalmente, as especialidades de clínica médica, ortopedia, traumatologia, nutrição, pediatria, cirurgia geral, cirurgia pediátrica e exames laboratoriais.

O protocolo foi desenvolvido baseado no modelo proposto por Stetler (1998) que consiste nas seguintes fases: estabelecimento dos propósitos da revisão de literatura, análise crítica dos estudos, coleta de dados e construção do protocolo. Para a construção do instrumento foi realizada a revisão bibliográfica com os seguintes descritores: “inibidores de bomba de prótons”, “profilaxia de lesão aguda de mucosa gástrica”, “antiulcerosos”, “protocolos clínicos” e “protocolo de tratamento”. As bases de dados utilizadas foram Pubmed, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), UpToDate® e Scielo. Após a leitura e análise de artigos, foram selecionadas as melhores evidências e iniciou-se a construção do protocolo. Para o desenvolvimento do fluxograma de decisão utilizou-se o *software* Bizagi®.

3. Resultados e Discussão

Uso indiscriminado dos Inibidores de bomba de prótons (IBP)

Fieramonte et al. (2020) discorrem para a efetividade da profilaxia de LAMG com protetores gástricos para situações de alto risco, entretanto, no cenário atual, inadequações ainda são marcantes, com evidente excesso de prescrições no cenário nacional e mundial. Um estudo retrospectivo realizado por Heidelbaugh et al (2010) demonstrou que em 65% dos indivíduos, os IBP tinham sido prescritos de forma inapropriada, 18% faziam tratamento para proteção gástrica e em 36% não foi possível documentar uma razão válida para a sua prescrição. Klatte et al (2017) e Fioramonte et al. (2020) também relatam que em 84% e 68% dos usuários desses medicamentos, respectivamente, não tinham indicações precisas de IBP para o uso profilático.

Em 2010 um estudo realizado em um ambiente de atendimento ambulatorial constatou que o custo total do uso inapropriado de IBP foi de US\$ 233.994 com base nos custos de venda livre e US\$ 1.566.252 com base nos custos médios do preço de atacado (Heidelbaugh et al., 2010). Heidelbaugh e Inadomi (2006) também demonstraram custo adicional de US\$ 111.791 por ano de prescrições inadequadas para LAMG em um hospital universitário. Dessa forma, é de suma importância estudos acerca do impacto financeiro dessa prática no cenário brasileiro, principalmente ao se considerar a carência de recursos e investimentos que os hospitais públicos brasileiros enfrentam todos os dias.

É possível que o excesso de prescrição ocorra tanto pela ausência de protocolos institucionais, quanto devido a popularização crescente do uso dos IBP associada ao desconhecimento da comunidade de profissionais de saúde acerca das indicações de profilaxia e efeitos colaterais dos medicamentos. Outra razão para o excesso e imprecisão da prescrição seria a chamada “proteção gástrica”, ou seja, o uso indiscriminado para proteger o indivíduo de qualquer enfermidade gástrica decorrente do uso de outros medicamentos, entretanto, não há evidências sobre a eficácia ou segurança a este respeito. Assim, o excesso de prescrição associado ao empirismo clínico dos profissionais da área da saúde sobre as implicações da LAMG e a sua profilaxia, vem criando um cenário preocupante nas prescrições desses fármacos com consequências clínicas e econômicas.

Riscos potenciais com o uso prolongado dos Inibidores de bomba de prótons (IBP)

É indiscutível a robustez da efetividade dos protetores gástricos na profilaxia de LAMG, ao passo que os IBP possuem um perfil de efeitos adversos bem conhecido. Em nível sistêmico, por exemplo, o uso de agentes profiláticos que aumentam o pH gástrico está associado ao aumento do risco de pneumonia hospitalar e, possivelmente, com infecção por *Clostridium difficile* (Raseen et al., 2017, Wolfe, 2021, Lamont et al., 2021). Uma meta-análise (Wolfe, 2021) demonstrou que a supressão de ácido gástrico pode aumentar as chances de transporte intestinal de enterobacterales e enterococos resistentes à vancomicina. Os possíveis mecanismos incluem um aumento de bactérias que sobrevivem ao trânsito do estômago para o intestino devido à redução do ácido gástrico pelos IBP e alteração direta da composição da microbiota intestinal (Wolfe, 2021).

Piores resultados clínicos em populações com alto risco cardiovascular também estão sendo associado ao uso de IBP quando usados concomitantemente com o clopidogrel, já que esses medicamentos podem reduzir o efeito antiplaquetário do clopidogrel devido ao metabolismo compartilhado e mediado por isoenzimas da superfamília do citocromo P450 (CYP450) (Cunha & Machado, 2018). Outros eventos estão sendo relacionados ao uso prolongado de IBP e incluem: a hipomagnesemia, má absorção de vitamina B12, Doença Renal Crônica (DRC) e fraturas ósseas que, por sua vez, está relacionada a diminuição da absorção de cálcio quando insolúvel em água e ao aumento da atividade osteoclástica. Embora uma associação entre IBP e fratura óssea seja plausível, a causalidade não foi estabelecida (Wolfe, 2021).

É importante salientar que são escassos os estudos sobre a possível associação do uso de IBP e a progressão da DRC, porém os estudos publicados até o momento mostram risco aumentado de progressão para o estágio avançado da doença renal. Tomlinson et al (2017) reforçam que, apesar dos achados de correlação, não são fortes as evidências dessa ligação causal. Assim, estudos com maior robustez causal são necessários para ajudar a definir melhor uma relação etiológica entre o uso de IBP e o desenvolvimento e agravamento da DRC (Peng et al., 2016; Tomlinson et al., 2017, Wolfe et al., 2021).

Desenvolvimento do protocolo de Inibidor de bomba de prótons (IBP) na Profilaxia de lesão aguda de mucosa gástrica (LAMG)

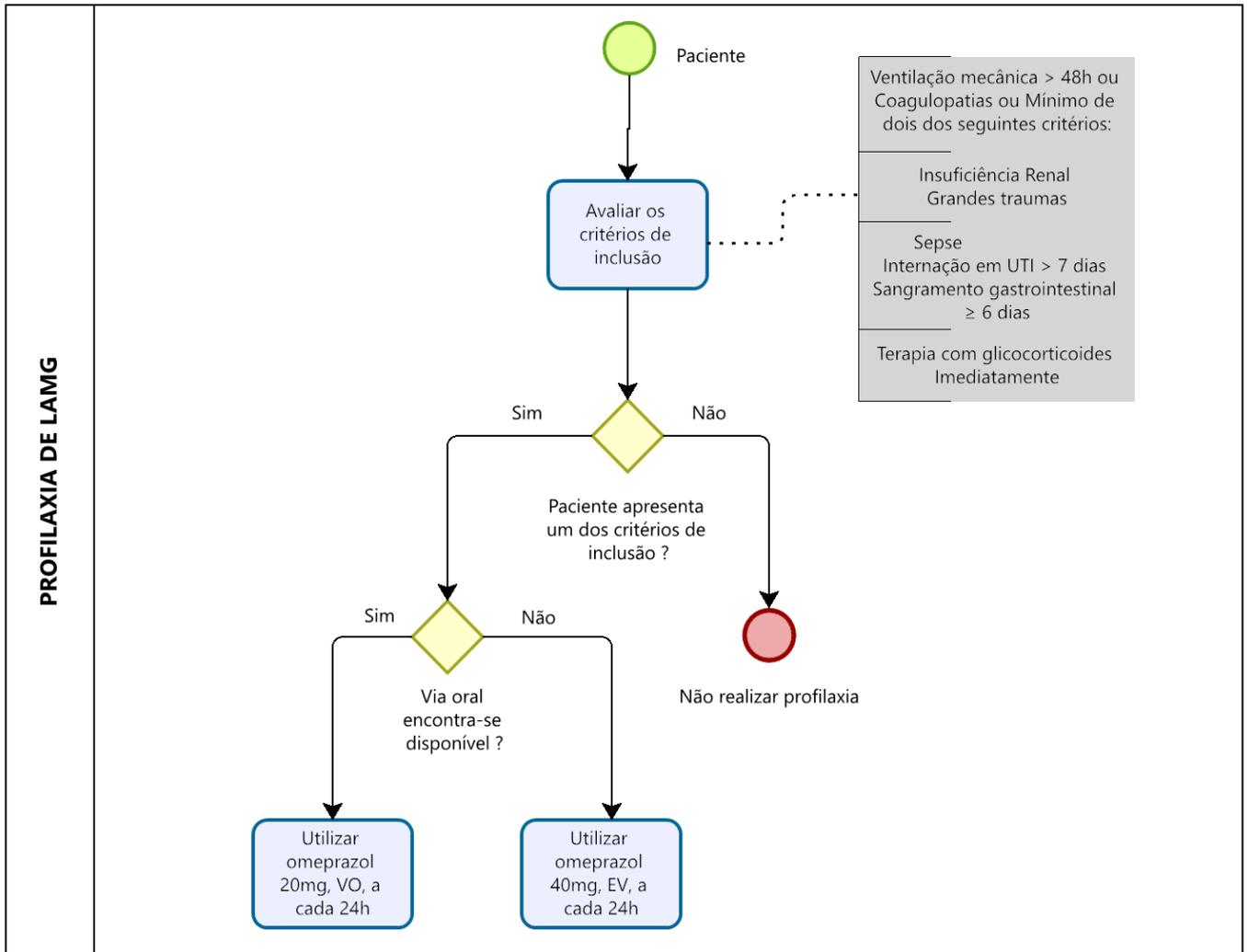
Considerados importantes instrumentos para o enfrentamento de problemas recorrentes na prática assistencial e na gestão de serviços, a criação e implantação de protocolos são fundamentais para a padronização de condutas clínicas no ambiente hospitalar e melhora dos resultados clínicos. Contudo, a presença desse instrumento como ferramenta de gerenciamento nas instituições tem sido cada vez menos frequente o que dificulta o andamento do serviço e impede a visão geral dos demais profissionais envolvidos no cuidado ao paciente. Nesse sentido, com o intuito de orientar e estabelecer critérios para prescrição racional de IBP na profilaxia de LAMG, foi desenvolvido um protocolo de uso de IBP na profilaxia de lesão aguda de mucosa gástrica (LAMG).

Para fácil memorização e entendimento do instrumento pelos profissionais optou-se por desenvolver um fluxograma de decisão (Figura 1). Os critérios de decisão, estabelecidos no fluxograma, foram selecionados a partir da avaliação das evidências científicas, analisando e compilando os critérios definidos por diferentes autores. Os critérios de inclusão estabelecidos e dispostos na caixa 1 do fluxograma foram elaborados com o objetivo de identificar e avaliar os pacientes com maior risco para LAMG. Neste contexto se o profissional diz "sim" para algum critério de inclusão, realiza-se a profilaxia com os inibidores de bomba de prótons (IBP), caso contrário não será realizado a profilaxia. Se o paciente apresenta via oral segura e adequada realiza-se a profilaxia com omeprazol capsula (20mg), se "não", realiza-se a profilaxia com omeprazol endovenoso (40mg). Mais detalhes acerca da avaliação de tomadas de decisões dispostas na Figura 1.

Na figura 1, destaca-se também que se os fatores ou condições de risco estiverem controlados, os medicamentos utilizados para profilaxia gástrica de LAMG deverão ser suspensos. Além da profilaxia de LAMG, os IBP também são

empregados no tratamento da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), síndrome de Zollinger-Ellison, esofagite erosiva, esôfago de Barrett e úlcera gástrica ou duodenal (Malfertheiner et al, 2017, Farrell et al., 2017, Weinhouse, 2022).

Figura 1 - Fluxograma de decisão para indicação de inibidores da bomba de prótons na profilaxia de lesão aguda de mucosa gástrica (2021).



Desenvolvido através do *software* Bizagi Modeler® Fonte: Autores (2022).

Considerando o exposto, para melhor interpretação do fluxograma de decisão, a tabela a seguir descreve detalhadamente os critérios de inclusão contidos na caixa 1 do fluxograma a fim de facilitar o entendimento dos profissionais durante sua utilização (Quadro 1).

Quadro 1 - Descrição dos critérios de inclusão para indicação de inibidores da bomba de prótons na profilaxia de lesão aguda de mucosa gástrica (LAMG).

Critérios de inclusão para indicação de IBP na profilaxia de LAMG

A profilaxia de LAMG está indicada em pacientes com qualquer uma das seguintes condições

- Coagulopatia (Plaquetas < 50.000, INR > 1.5 ou TTPa > 2x o valor de referência);
- Ventilação mecânica por mais de 48 horas*.
- TCE (Trauma Cranioencefálico) com Glasgow < 9 ou TRM (trauma raquimedular).
- Grandes queimados (SCQ > 35%).
- Insuficiência hepática crônica (definida como cirrose comprovada por biópsia, história de sangramento varicoso ou encefalopatia hepática).
- História bem documentada de sangramento ou ulceração gastrointestinal dentro do último ano.
- Uso de anti-inflamatório não esteroide e/ou de agentes antiplaquetários.

Também receberão a profilaxia de LAMG, os pacientes que apresentarem dois ou mais dos seguintes critérios menores

- Insuficiência renal com necessidade de diálise de forma intermitente ou contínua.
 - Sepses (elevação aguda de 02 ou mais pontos no escore de SOFA atribuída à infecção).
 - Choque (definida como infusão contínua de vasopressores ou inotrópicos, PAM < 70 mmHg ou lactato plasmático igual ou maior que 04 mmol/L).
 - Grandes Traumas com um índice de gravidade da lesão > 16.
 - Hepatectomia parcial.
 - Transplante de órgão sólido no perioperatório em ambiente de UTI.
 - Internação na UTI > 7 dias.
 - Sangramento gastrointestinal oculto por mais de 6 dias.
 - Alta dose de esteroides (Exemplo: hidrocortisona com uma dose diária maior que 250 mg).
-

Fonte: Autores (2022).

No quadro 02 é possível observar também os critérios para a desprescrição de inibidores de bomba de prótons. Nesse contexto, o primeiro passo importante foi determinar se existem indicações ou fatores de risco que justifiquem o uso contínuo dos IBP. Em seguida, foi listada algumas estratégias de descontinuação e como proceder após a retirada do medicamento da prescrição, baseados no um estudo de Farrell et al (2017).

Quadro 2 – Critérios para a desprescrição de inibidores de bomba de prótons.

Desprescrição de Inibidores de Bomba de Prótons

Devem ser considerados os seguintes casos (adultos com idade > 18 anos):	<ul style="list-style-type: none">• Indicação desconhecida;• Esofagite leve a moderada (grau A ou B) ou DRGE tratado por 4-8 semanas (sintomas controlados, esofagite cicatrizada);• Tratamento de Úlcera Péptica por 2-12 semanas (causada por uso de AINE ou infecção por <i>H. pylori</i>);• Sintomas gastrointestinais superiores sem endoscopia; assintomático por 3 dias consecutivos;• Profilaxia da úlcera por estresse já tratada na UTI após admissão;• Infecção por <i>H. pylori</i> não complicada, tratada por 2 semanas e paciente assintomático.
As seguintes estratégias de descontinuação podem ser consideradas:	<ul style="list-style-type: none">• Reduzir a dose (por exemplo de duas vezes ao dia para uma vez ao dia, de alta dose para baixa dose, de diariamente para dias alternados): evidências sugerem que não há aumento do risco do retorno dos sintomas em comparação à manutenção da dose mais alta.• Usar somente quando necessário. As situações nas quais poderia suspender completamente o IBP e usar quando necessário são:<ul style="list-style-type: none">- Se profilaxia da úlcera por estresse já tratada na UTI;- Se o paciente tiver completado o tratamento de <i>H. pylori</i>;
Após a desprescrição sugere-se o acompanhamento dos pacientes na quarta e na décima segunda semana para:	<ul style="list-style-type: none">• Avaliar o controle dos seguintes sintomas:<ul style="list-style-type: none">- Azia, regurgitação, dispepsia, dor epigástrica (Se o paciente for capaz de falar)- Perda de apetite, perda de peso, agitação (Se o paciente não for capaz de falar)• Avaliar a frequência de uso sob demanda dos IBP (se aplicável);• Considerar se outras abordagens não farmacológicas, seriam benéficas como:<ul style="list-style-type: none">- Evitar refeições 2 a 3 horas antes do horário de dormir;- Elevar a cabeceira da cama;- Encaminhar para redução de peso, se necessário e evitar alimentos que desencadeiam sintomas gástricos.

Fonte: Autores (2022).

A proposta do presente protocolo para indicação de IBP na profilaxia de LAMG, bem como para a desprescrição de inibidores de bomba de prótons, foi apresentada para a chefia do setor da farmácia clínica da instituição para assim ser apresentada a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), e seguirá em avaliação para demais etapas de aprovação e institucionalização do protocolo.

Uma das limitações desse estudo é apresentar a construção de um protocolo que foi elaborado a partir de evidências científicas e particularidades do serviço onde está sendo implantado, o que pode reduzir a sua aplicabilidade externa. Também não foi possível avaliar o impacto financeiro do protocolo, visto que ainda não houve institucionalização do mesmo. No entanto, entendemos que esse protocolo pode ser adaptado as diferentes realidades e ambientes hospitalares, considerando suas singularidades.

4. Considerações Finais

Com o desenvolvimento e implantação do protocolo na prática clínica diária dos profissionais atuantes no serviço de saúde, será possível racionalizar a prescrição médica para IBP na profilaxia de LAMG, bem como proporcionar uma melhor qualidade da assistência à saúde e segurança terapêutica para os pacientes admitidos no ambiente hospitalar, auxiliando tanto na sistematização e uniformização das prescrições, quanto na racionalização do seu uso e na economia do serviço de saúde, principalmente na nuance da farmacoeconomia. Destaca-se também a importância do uso de protocolos na rotina e nos cuidados clínicos de cada paciente. Nesse sentido, sugerimos e entendemos a necessidade do desenvolvimento de investigações

que analisem não só a criação de protocolos clínicos, como também sua implantação, aplicabilidade, possibilidade de adaptação frente a outros serviços e cenários de saúde, assim como sob o prisma da farmacoeconomia, segurança e efetividade de cuidados clínicos na área da saúde.

Referências

- Barkun, A. N., Bardou, M., Pham, C. Q. D., & Martel, M. (2012). Proton Pump Inhibitors vs. Histamine 2 Receptor Antagonists for Stress-Related Mucosal Bleeding Prophylaxis in Critically Ill Patients: A Meta-Analysis. *The American Journal Of Gastroenterology*. 107(4) 507- 520. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2011.474>.
- Barreto, M. L. & Filho, N. A. (2011). *Epidemiologia & Saúde: Fundamentos, Métodos e Aplicações – parte 2*. Koogan
- Cunha, N., & Machado, A. P. (2018). Proton pump inhibitors and the risk of severe adverse events - A cardiovascular bombshell?. *Rev Port Cardiol*. 37(10). 10.1016/j.repc.2017.10.012.
- Damascena, R. S., & Costa, M. P. (2020). Perfil de Usuários de Omeprazol e Considerações Sobre Seu Uso Racional: Uma Revisão Bibliográfica. Id on Line *Rev. Mult. Psic*. 14(50). 10.14295/online.v14i50.2523.
- Farrell, B., Pottie, K., Thompson, W., Boghossian, T., Pizzola, L., Rashid, F. J., Rojas-Fernandez, C., Walsh, K., Welch, V., & Moayyedi, P. (2017). Deprescribing proton pump inhibitors. Evidence-based clinical practice guideline. *Canadian Family Physician May*. 63(5). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5429051/>.
- Fioramonte, G. S., Brito, G. D., & Marques, G. L. (2020). Qualidade das prescrições de profilaxia para lesão aguda de mucosa gástrica em um hospital universitário no Brasil. *Rev Med*. 99(2). <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v99i2p122-127>.
- Forgacs, I., & Loganayagam, A. (2008). Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ*. 336(7634). 10.1136/bmj.39406.449456.BE.
- Heidelbaugh, J. J., Goldberg, K. L., Inadomi, J. M. (2010). Magnitude and economic effect of overuse of antisecretory therapy in the ambulatory care setting. *Am J Manag Care*. 16(9). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21250399/>.
- Heidelbaugh, J. J., & Inadomi, J. M. (2006). Magnitude and economic impact of inappropriate use of stress ulcer prophylaxis in non-ICU hospitalized patients. *Am J Gastroenterol*. 101(10). 10.1111/j.1572-0241.2006.00839.x.
- Klatte, D. C. F., Gasparini, A., Xu, H., Deco, P., Trevisan, M., Johansson, A. L. V., Wettermark, B., Ärnlov, J., Cynthia, J. J., Bengt, L., Friedo, W. D., Josef, C., Morgan, E. G., & Juan, J. C. (2017). Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Progression of Chronic Kidney Disease. *Gastroenterology*. 153(3). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.046>.
- Lamont, J. T., Bakken, J. S., & Kelly, C. P. (2021). Clostridioides (formerly Clostridium) difficile infection in adults: Epidemiology, microbiology, and pathophysiology. *UpToDate*.
- Li, W., Yu, L., & Zhou, Q. (2013). Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag*. 10.2147/TCRM.S43151.
- Malfetheriner, P., Kandulski, A., & Venerito, M. (2017). Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 10.1038/nrgastro.2017.117.
- Peng, Y. C., Lin, C. L., Yeh, H. Z., Chang, C. S., Wu, Y. L., Kao, C. H. (2016). Association Between the Use of Proton Pump Inhibitors and the Risk of ESRD in Renal Diseases: A Population-Based, Case-Control Study. *Medicine (Baltimore)*. 95(15). 10.1097/MD.0000000000003363.
- Raseen, T., Singh, S., Gupta, A., Pardi, D. S., & Khanna, S. (2017). Association of Gastric Acid Suppression With Recurrent Clostridium difficile Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 177(6). DOI:10.1001/jamainternmed.2017.0212.
- Reimer, C. (2013). Safety of long-term PPI therapy. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 27(3). 10.1016/j.bpg.2013.06.001.
- Romanowski, F.F.A et al (2019). *Manual de tipos de estudo*. Produção técnica de pós-graduação em odontologia. Centro Universtiário de Anápolis). Anápolis, Goiás.
- Stetler, B. C., Morsi, D., Rucki, S., Broughton, S., Corrigan, B., Fitzgerald, J., Giuliano, K., Havener, P., & Sheridan, E. A. (1998). Utilization-focused integrative reviews in a nursing service. *Appls Nurs Res*. 11(4). 10.1016/s0897-1897(98)80329-7.
- Toews, I., George, A. T., Peter, J. V., Kirubakaran, R., Fontes, L. E. S., Ezekiel, J. P. B., Meerpohl, J. J. (2018). Interventions for preventing upper gastrointestinal bleeding in people admitted to intensive care units. *Cochrane Database Syst Rev*. 6(6). 10.1002/14651858.CD008687.pub2.
- Tomlinson, L. A., Fogarty, D. G., Douglas, I., & Nitsch, D. (2017). Pharmacoeconomics for nephrologists: do proton pump inhibitors cause chronic kidney disease?. *Nephrol Dial Transplant*. 1(32). 10.1093/ndt/gfw349.
- Weinhouse, G. L. (2022). Stress ulcers in the intensive care unit: Diagnosis, management and prevention. *UpToDate*.
- Wolfe, M. (2021). Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders. *UpToDate*.
- World Health Organization - Who. (2015). Model List of Essential Medicines. *WHO technical Report Series*, Geneve.