

## Farmacocinética, efeitos colaterais e eficácia dos IBPS: Uma revisão integrativa

Pharmacokinetics, side effects and efficacy of IBPS: An integrative review

Farmacocinética, efectos secundarios y eficacia de IBPS: Una revisión integradora

Recebido: 09/08/2023 | Revisado: 16/08/2023 | Aceitado: 17/08/2023 | Publicado: 21/08/2023

**Ana Laura da Costa Medeiros**

Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil  
E-mail: [analaauracmedeiros@hotmail.com](mailto:analaauracmedeiros@hotmail.com)

**Sandro Cavalcante Raiol**

Centro Universitário do Estado do Pará, Brasil  
E-mail: [sandro.raiol@hotmail.com](mailto:sandro.raiol@hotmail.com)

**Danielli Valeria Diniz Felisberto**

Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil  
E-mail: [daniellifelisberto.1@hotmail.com](mailto:daniellifelisberto.1@hotmail.com)

### Resumo

Os inibidores da bomba de prótons (IBP's) são os fármacos mais utilizados no mundo. Atualmente, seis IBP's estão disponíveis no mercado: dexlansoprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, omeprazol e rabeprazol. Sua meia-vida é de aproximadamente 1 hora e são biotransformados no fígado por meio das isoformas CYP2C19 e CYP3A4. O objetivo foi realizar revisão de literatura a respeito da farmacocinética, efeitos colaterais e eficácia dos IBPS. A metodologia baseou-se em uma revisão integrativa, que considerou as bases de dados *Medline*, *Lilacs*, *SciELO*, *Pubmed* e *Google Acadêmico*, artigos nos idiomas inglês, português espanhol, publicados no período de 2011 a 2019. Os IBPs são drogas abrasivamente utilizadas no tratamento de doenças aplicadas à secreção ácido-gástrica, tendo um bom potencial na inibição de secreção ácida, podendo levar até 3 a 4 dias. Os IBPs, em geral, são bem tolerados, e os efeitos colaterais mais comuns são dor de cabeça, dor abdominal, náuseas e diarreia. Os IBPs produzem uma supressão ácida significativamente mais eficaz e prolongada do que os antagonistas dos receptores H<sub>2</sub> e podem manter o pH gástrico acima de 4 por até 16 a 18 h/dia. No contexto do que foi apresentado, os IBPs têm sido os medicamentos de primeira escolha no tratamento das doenças pépticas. Geralmente, são bem aceitos, devendo se ter atenção nos pacientes que ingerem essa medicação por 1 ano ou mais.

**Palavras-chave:** Inibidores da bomba de próton; Efeitos adversos; Eficácia.

### Abstract

Proton pump inhibitors (PPIs) are the most widely used drugs in the world. Currently, six PPIs are available on the market: dexlansoprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, omeprazole and rabeprazole. Their half-life is approximately 1 hour and they are biotransformed in the liver through CYP2C19 and CYP3A4 isoforms. The objective was to carry out a literature review regarding the pharmacokinetics, side effects and effectiveness of IBPS. The methodology was based on an integrative review, which considered the databases Medline, Lilacs, SciELO, Pubmed and Google Scholar, articles in English, Portuguese and Spanish, published from 2011 to 2019. PPIs are abrasive drugs used in the treatment of diseases applied to gastric acid secretion, having a good potential in inhibiting acid secretion, which may take up to 3 to 4 days. PPIs are generally well tolerated, and the most common side effects are headache, abdominal pain, nausea, and diarrhea. PPIs produce significantly more effective and prolonged acid suppression than H<sub>2</sub> receptor antagonists and can maintain gastric pH above 4 for up to 16 to 18 h/day. In the context of what has been presented, PPIs have been the drugs of first choice in the treatment of peptic diseases. They are generally well accepted, and care should be taken in patients who take this medication for 1 year or more.

**Keywords:** Proton pump inhibitors; Adverse effects; Efficiency.

### Resumen

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son los fármacos más utilizados en el mundo. Actualmente, hay seis IBP disponibles en el mercado: dexlansoprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, omeprazol y rabeprazol. Su vida media es de aproximadamente 1 hora y se biotransforman en el hígado a través de las isoformas CYP2C19 y CYP3A4. El objetivo fue realizar una revisión bibliográfica sobre la farmacocinética, los efectos secundarios y la efectividad del IBPS. La metodología se basó en una revisión integradora, que consideró las bases de datos Medline, Lilacs, SciELO, Pubmed y Google Scholar, artículos en inglés, portugués y español, publicados entre 2011 y 2019. Los IBP son fármacos abrasivos utilizados en el tratamiento de enfermedades aplicados a secreción de ácido gástrico, que tiene un buen potencial para inhibir la secreción de ácido, lo que puede llevar de 3 a 4 días. Los PPI generalmente se toleran bien y los efectos secundarios más comunes son dolor de cabeza, dolor abdominal, náuseas y diarrea. Los PPI producen una

supresión de ácido significativamente más eficaz y prolongada que los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> y pueden mantener el pH gástrico por encima de 4 hasta 16 a 18 h/día. En el contexto de lo expuesto, los IBP han sido los fármacos de primera elección en el tratamiento de las enfermedades pépticas. En general, son bien aceptados y se debe tener cuidado en pacientes que toman este medicamento durante 1 año o más.

**Palabras clave:** Inhibidores de la bomba de protones; Efectos adversos; Eficiencia.

## 1. Introdução

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) são os fármacos mais usados no mundo. Esta classe de medicamento é empregada no tratamento de doenças pépticas e atua no controle da secreção do ácido gástrico produzido no estômago pelas glândulas gástricas, por meio da inibição da enzima H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPase (ou bomba de prótons). O uso contínuo por um ano ou mais traz riscos para a saúde do usuário (Alves Junior et al., 2021; Brito et al., 2021; Araújo et al., 2021; Braga et al., 2011; De Oliveira et al., 2018; Götz & Nitschmann, 2019; Morschel et al., 2018).

Atualmente, seis IBPs estão disponíveis no mercado: omeprazol, dexlansoprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol e rabeprazol. Dentro desta classe farmacológica, destaca-se o Omeprazol. Este medicamento é profusamente aceito, principalmente, pelo baixo custo de aquisição em relação aos demais IBPs, e quando administrado de forma correta, tem poder efetivo no alívio de sintomas dispépticos (Zaterka & Eisig, 2016). Contudo, há diferenças farmacocinéticas, entre os representantes dessa classe (Araújo et al., 2021; Braga, Silva & Adams, 2011; De Oliveira et al., 2018).

Estes fármacos são rapidamente absorvidos no intestino delgado e, do sangue, entram nas células parietais, e depois nos canalículos. Sua meia-vida é de aproximadamente 1 hora e são biotransformados no fígado por meio das isoformas CYP2C19 e CYP3A4 (Brito et al., 2021; Walen et al., 2013).

Considerando a relevância deste tema, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão integrativa acerca dos principais aspectos relacionados aos IBPs, considerando a farmacocinética, os efeitos colaterais e a eficácia dos IBPs.

## 2. Metodologia

A realização desta revisão integrativa ocorreu no período entre os meses de novembro a dezembro de 2019. Para tal, houveram consultas em plataformas de pesquisa, realizadas por quatro pesquisadores. Sendo assim, o trabalho foi elaborado a partir de uma seleção de artigos nos bancos de dados *Medline*, *Lilacs*, *Scielo*, *Google Acadêmico*, e *Pubmed* nos idiomas inglês, português e espanhol, publicados no período de 2011-2019.

A busca nas bases de dados foi realizada utilizando os termos cadastrados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) juntamente com o booleano "AND". Os descritores utilizados foram: "inibidores da bomba de próton" [AND] "efeito adversos" [AND] "eficácia" e suas correspondentes em inglês, "*proton pump inhibitors*" [AND] "*adverse reactions*" [AND] "*efficacy*".

Foram considerados como critérios de inclusão: artigos originais, nos idiomas português, inglês ou espanhol, disponíveis como acesso aberto e com um período de publicação entre 2011 e 2019, cuja busca foi atualizada até dezembro de 2019. Foram incluídos os artigos que reportavam sobre o tema proposto e os descritores escolhidos.

Foram excluídos estudos duplicados e aqueles que não apresentavam pelo menos dois dos descritores no resumo ou no título. Após a leitura crítica, também foram excluídos os artigos que não se apresentaram como sendo relevantes ao objetivo proposto.

Após a importação dos artigos para uma pasta específica do computador, foi realizada a checagem de duplicatas nas bases escolhidas, seguida da avaliação dos títulos, resumos e palavras-chave dos artigos pertinentes. Os artigos selecionados foram submetidos a leitura integral e análise da qualidade como um todo por todos os pesquisadores. Logo após, os artigos escolhidos foram condensados em uma planilha para melhor visualização e interpretação dos dados.

### 3. Resultados

A busca na base de dados para os seguintes descritores escolhidos teve como resultado um total de 602 artigos. Ao filtrar os artigos de acordo com o ano de publicação (2014 e 2018), observou-se uma redução para o total de 128 artigos. A amostra foi reduzida a 41 artigos, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, visto que alguns se repetiam nos diferentes bancos de dados e outros não estavam de acordo com os critérios considerados relevantes ao estudo. Dessa forma, foi realizada a leitura dos artigos selecionados na íntegra, resultando em 20 artigos para comporem a revisão.

Ao final, foram selecionados um total de: 10 artigos do *Google Acadêmico*, 4 artigos do *Scielo*, 2 artigos do *Medline*, 2 artigos do *Lilacs* e 2 artigos do *Pubmed*. A Figura 1 apresenta o fluxograma do processo de seleção dos estudos.

**Figura 1** - Fluxograma do processo de seleção dos estudos.



Fonte: Autores.

### 4. Discussão

A partir da revisão de literatura, foi verificado que, para a maioria das patologias, o pantoprazol é o medicamento de maior eficácia após 8 semanas de tratamento, sendo que para úlcera duodenal, não há citação sobre a eficácia do rabeprazol, lansoprazol, esomeprazol e dexlansoprazol. Na esofagite de refluxo, o rabeprazol também não foi citado e os demais fármacos não têm discrepância entre sua eficácia. Na erradicação da *H. pylori* (associada a antibioticoterapia), o pantoprazol pode chegar a 100% de eficácia, não havendo registros sobre lansoprazol e dexlansoprazol (Cardona-Ospina et al., 2016; Oliveira et al., 2015). A Tabela 1 é a que melhor apresenta tais resultados.

**Tabela 1** - Eficácia em até 8 semanas.

Patologias	Fármacos/medicamentos					
	Omeoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Lansoprazol	Esomeprazol	Dexlansoprazol
Úlcera duodenal	70%	61-81%	-	-	-	-
Esofagite de refluxo	80%	90-96%	-	85%	93%	87%
Erradicação do <i>H. pylori</i> *	75%	92,6%-100%	77%	-	90%	-

\*Associado à antibioticoterapia. Fonte: Autores.

Ademais, quanto aos efeitos colaterais (Tabela 2), mais uma vez o pantoprazol se mostra como o mais benéfico, podendo apresentar apenas diarreia e cefaleia. Em contrapartida, o rabeprazol e esomeprazol são os que mais evidenciaram a presença de efeitos colaterais (Strand et al., 2017).

**Tabela 2** – Efeitos colaterais mais comuns.

Efeitos colaterais mais comuns	Fármacos/medicamentos					
	Omeoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Lansoprazol	Esomeprazol	Dexlansoprazol
Diarréia	S	S	S	S	S	S
Dor abdominal	S	N	S	N	S	S
Náusea	S	N	S	S	S	S
Itrs*	S	N	N	N	N	S
Vômito	S	N	S	S	S	S
Flatulência	S	N	S	S	S	S

\* Infecções do trato respiratório superior; S = SIM; N = NÃO. Fonte: Autores.

Acerca da farmacocinética (Tabela 3), notou-se que o esomeprazol tem a biodisponibilidade maior e o omeprazol, a menor. O pico plasmático do dexlansoprazol foi o que se deu em maior tempo, seguido do rabeprazol. Quanto a meia-vida, a do dexlansoprazol pode chegar a duas horas e o omeprazol é de apenas trinta minutos (Braga et al., 2011).

**Tabela 3** – Farmacocinética.

Propriedades	Fármacos/medicamentos					
	Omeoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Lansoprazol	Esomeprazol	Dexlansoprazol
BIO	30-40%	77%	52%	> 80%	89%	-
PP	-	2-2,5h	3,5h	1,7h	1-2h	1-2h e 4-5h
Meia-vida	30min-1h	1,5h	1h	1,5h	1,3h	1-2h

BIO= Biodisponibilidade; PP= Pico Plasmático. Fonte: Autores.

#### 4.1 Farmacocinética e farmacodinâmica

Os IBPs são drogas abrasivamente utilizadas – por terem como benefício uma alta eficácia e baixa toxicidade – no tratamento de doenças aplicadas à secreção ácido-gástrica, como úlcera duodenal e gástrica, gastrite, dispepsia, úlcera gástrica relacionada com o uso de AINEs, síndrome de Zollinger-Ellison e Refluxo gastroesofágico (De Lima & Dos Anjos Neto Filho, 2013).

É de suma importância que os profissionais de saúde tenham conhecimento acerca das características farmacocinéticas e farmacodinâmicas desta classe de medicamento para que seja corretamente realizado o acompanhamento do paciente (Brito et al., 2021).

A maioria dos fármacos dessa classe necessitam de um meio ácido para sua ativação. Sua atuação ocorre na célula parietal a partir do sangue, acumulando-se nos canalículos secretores ácidos desta célula, onde são ativados por um processo catalisado por prótons, que origina a formação de uma sulfenamida tiofílica ou ácido sulfênico, o qual inibe de modo irreversível a enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> - ATPase, presente nas células parietais gástricas, elevando o pH gástrico (De Lima & Dos Anjos Neto Filho, 2013, Tanus-Santos & Pinheiro, 2019; Whalen et al., 2016).

Após administração de uma única dose, o valor de F (biodisponibilidade oral) é de 35% para o omeprazol e 64% para o esomeprazol. Contudo, com o uso contínuo, este valor aumenta de modo significativo, respectivamente, para 60% e 94%. O

pantoprazol, lansoprazol e rabeprazol têm biodisponibilidade constante mesmo que em dose única. A meia vida de todos eles são de cerca de 1 hora e seu potencial na inibição de secreção ácida pode levar até 3 a 4 dias (Brito et al., 2021).

Devido ao frequente uso, deve-se destacar possíveis interações medicamentosas. O Omeprazol pode inviabilizar o metabolismo de drogas dependentes do citocromo P-450 monooxigenase hepática. Então, se houver necessidade da administração simultânea desses medicamentos, é necessária a adequação das doses. Anticoagulantes, cumarina ou derivados da indandiona; diazepam, fenitoína e varfarina podem ter sua eliminação demorada; benzodiazepínicos, ciclosporinas ou dissulfiram; a associação com depressores da medula óssea pode aumentar seus efeitos leucopênicos e/ou trombocitopênicos. Então, se necessário o uso dos dois, precisam ser considerados os efeitos tóxicos (De Oliveira et al., 2018).

Existe a possibilidade do omeprazol interagir com alimentos ricos em vitamina B12 (leite, frango e carne); estudos sugerem que esses compostos diminuem a absorção desse nutriente, não sendo indicado o consumo desses alimentos próximo ou durante administração desses fármacos (De Oliveira et al., 2018).

De acordo com a farmacocinética, a biodisponibilidade do Esomeprazol foi a maior verificada (89%), seguido do Lansoprazol (>80%). Quanto ao pico plasmático, o de maior tempo foi o Dexlansoprazol (4-5h), enquanto o de menor tempo foi o Lansoprazol (1,7h). A meia vida do Dexlansoprazol foi a maior (2h), ao contrário do Omeprazol que foi apenas de trinta minutos (De Lima & Dos Anjos Neto Filho, 2013).

#### 4.2 Efeitos colaterais

Os IBPs, em geral, são bem tolerados, e os efeitos colaterais mais comuns são dor de cabeça, dor abdominal, náuseas e diarreia. Porém, há preocupações com a segurança de longo prazo devido ao aumento do risco de fraturas da bacia, punho e coluna vertebral (Braga et al., 2011).

O risco maior está associado aos pacientes que tomam o IBPs por um ano ou mais. O omeprazol inibe a biotransformação de varfarina, fenitoína, diazepam e ciclosporina através do impedimento competitivo das enzimas CYP450. O tratamento crônico com fármacos que inibem o ácido gástrico, como os IBPs e os antagonistas H<sub>2</sub>, faz com que diminua a disponibilidade de cianocobalamina (vitamina B12), pois o ácido é imprescindível para a sua absorção em um complexo com o fator intrínseco (Braga et al., 2011; De Lima & Dos Anjos Neto Filho, 2013; De Oliveira et al., 2018).

Ocorre outro problema com o aumento prolongado do pH gástrico, que é o potencial de absorção de forma incompleta dos produtos com carbonato de cálcio. Uma forma eficaz é a utilização do citrato de cálcio como fonte de cálcio para os usuários de uma medicação supressiva do ácido prolongada, porque a absorção dos sais citrato não é dificultada pelo pH gástrico. Existe registros da elevação da incidência de diarreia e colite por *Clostridium difficile* em comunidades de pacientes recebendo IBPs. Os pacientes precisam ser informados e aconselhados a pausar o tratamento com IBP caso apresentem diarreia por muitos dias e a deixar seu médico ciente da situação para seu acompanhamento (Seixas, 2016).

O uso prolongado do omeprazol pode estar relacionado às deficiências de nutrientes, diminuição da absorção de cálcio, devido a alteração na secreção de ácido gástrico. A dissolução e absorção de cálcio fica pior por causa da elevação do pH gástrico. Outra informação importante a qual é bom ressaltar é o impacto desses medicamentos inibidores da bomba de prótons (IBP) na cognição e sua deficiência. Há pouco tempo foi observado riscos e efeitos do uso prolongado como a hipocloridria, hipergastrinemia e atrofia gástrica. Estudos revelam também sobre o risco e complicações infecciosas e de nefrite intersticial aguda, além de uma associação entre o uso do omeprazol e o risco de demência, como o Alzheimer (Barroso et al., 2018; De Oliveira et al., 2018; Gomm et al., 2016).

Em relação aos efeitos colaterais, constatou-se que o pantoprazol pode causar cefaléia e diarreia como efeito adverso (Martins & Bonato, 2014). Em contrapartida, os IBPs que apresentaram maior quantidade de efeitos colaterais comuns possíveis são o rabeprazol e o dexlansoprazol (Strand et al., 2017).

#### 4.3 Eficácia dos IBPs

Os IBPs produzem uma supressão ácida significativamente mais eficaz e prolongada do que os antagonistas dos receptores H<sub>2</sub> e podem manter o pH gástrico acima de 4 por até 16 a 18 h/dia (Chen, Chen & Li, 2016; Mössner, 2016). Dessa forma, sua utilização é recomendada no tratamento das patologias já citadas anteriormente, uma vez que têm eficácia comprovada no tratamento sintomático e cicatrização de úlceras pépticas induzidas por uso crônico de AINEs, prevenção de lesões gastrintestinais induzidas pelo uso crônico de AINEs, coadjuvante na prevenção de recorrência de úlceras pépticas induzidas por *H. pylori*, tratamento de esofagite ou sintomas associados à doença do refluxo gastroesofágico (Arora et al., 2016; Brinkworth et al., 2016; Haastrup et al., 2018).

Diante disso, com relação a eficácia destes fármacos no tratamento de algumas patologias, certos dados não foram encontrados, tais como no tratamento de úlcera duodenal com o rabeprazol, lansoprazol, esomeprazol e o dexlansoprazol, bem como a eficácia do rabeprazol na esofagite de refluxo e do lansoprazol e dexlansoprazol na erradicação do *H. pylori*. Já entre os mais eficazes, destaca-se o pantoprazol com eficácia de mais de 80% em todas as enfermidades pesquisadas (Gyawali, 2017; López-Colombo et al., 2017).

### 5. Considerações Finais

No contexto do que foi apresentado, os IBPs têm sido os medicamentos de primeira escolha no tratamento das doenças pépticas. Geralmente, são bem aceitos, devendo se ter atenção nos pacientes que ingerem essa medicação por 1 ano ou mais, evitando a continuação desnecessária do mesmo e possíveis efeitos adversos.

Com relação a eficácia em 8 semanas, o pantoprazol demonstrou ter sido o mais eficaz na erradicação do *H. pylori*, no tratamento da esofagite de refluxo e da úlcera duodenal, quando comparado com outros IBPs.

No que diz respeito aos efeitos colaterais, o pantoprazol apresentou apenas duas reações adversas possíveis (diarreia e cefaléia) quando confrontado com os demais IBPs, em que todos apresentaram no mínimo 6 dos efeitos citados.

Em relação as propriedades farmacocinéticas, a biodisponibilidade do esomeprazol e do lansoprazol foram as mais elevadas. Já o pico plasmático do dexlansoprazol foi superior aos dos demais IBPs. Por último, a meia-vida do pantoprazol e do lansoprazol (1,5 horas) foram um pouco mais elevadas quando comparadas aos outros fármacos.

Como sugestões de trabalhos futuros, acredita-se que sejam necessárias pesquisas sobre a relação entre o microbioma intestinal e as doenças pépticas, buscando entender como a microbiota pode influenciar o desenvolvimento e a progressão dessas condições; Investigação de novas estratégias de prevenção, como vacinas contra a infecção por *H. pylori* e, ainda, estudos sobre a relação entre as doenças pépticas e outras condições de saúde, como doenças cardiovasculares, estresse e distúrbios do sono.

### Referências

- Alves Junior, G. L., Galindo Neto, G., Oliveira, R. C., Teixeira, J. P., Alves, M. M. S. A., Pereira, V. M. P., Carvalho, M. A. N. C., Cardoso, V. L. de S. C., & Campos, A. L. B. C. (2022). O uso de inibidor de bomba de prótons em pacientes internados em unidades de terapia intensiva: uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*, 11(14), e464111436763. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i14.36763>
- Araújo, L. S., Araújo, B. M., Guimarães, C. S., Fróes, D. N. S., Maia, E. C. S., Hoffmann, G., & Leite, N. A. A. (2021). Inibidores de Bomba de Prótons: vantagens e desvantagens do uso prolongado. *Revista Eletrônica Acervo Científico*, 34, e8662-e8662.
- Arora, P., Gupta, A., Golzy, M., Patel, N., Carter, R. L., Jalal, K., & Lohr, J. W. (2016). Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease. *BMC nephrology*, 17, 1-8.
- Barroso, C. R. D., Guedes, T. R., Gomes, L. S., Silvestre, V. A., & Cury, S. E. V. (2018). Relação entre o uso de inibidores de bomba de prótons e o desenvolvimento de demência senil: uma revisão de literatura. *Cadernos UniFOA*, 13(37), 136-146.
- Braga, M. P., da Silva, C. D. B., & Adams, A. I. H. (2011). Inibidores da bomba de prótons: revisão e análise farmacoeconômica. *Saúde (Santa Maria)*, 19-32.
- Brinkworth, M. D., Aouthmany, M., & Sheehan, M. (2016). Histamine 2 receptor antagonists and proton pump inhibitors. *Dermatitis*, 27(3), 100-109.

- Brito, A. L. S., Moreira, E. S., & Gonçalves, K. A. M. (2021). Os Riscos da Utilização Inadequada do Omeprazol: Uma revisão bibliográfica The Risks of Misuse of Omeprazole: A Literature Review. *Brazilian Journal of Development*, 7(12), 113207-113215.
- Cardona-Ospina, J. A., Medina-Morales, D. A., Rodríguez-Morales, A. J., & Machado-Alba, J. E. (2016). Efectos adversos a largo plazo de los inhibidores de la bomba de protones: Perspectiva desde la medicina basada en la evidencia. *Revista colombiana de Gastroenterología*, 31(4), 403-408.
- Chen, L., Chen, Y., & Li, B. (2016). The efficacy and safety of proton-pump inhibitors in treating patients with non-erosive reflux disease: a network meta-analysis. *Scientific Reports*, 6(1), 32126.
- De Lima, A. P. V., & Dos Anjos Neto Filho, M. Á. R. I. O. (2013). Efeitos em longo prazo de inibidores da bomba de prótons. *Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research*, 5(3).
- De Oliveira, G. K. S., Santana, L. F., Guimarães, T. A., Soares, P. H. A., Lommez, T. C. M., Barbosa, C. N. S., ... & Caribé, T. E. G. (2018). O uso do Omeprazol: uma avaliação dos efeitos da administração prolongada do medicamento. *Revista Eletrônica Acervo Saúde/Electronic Journal Collection Health* ISSN, 2178, 2091.
- Gomm, W., von Holt, K., Thomé, F., Broich, K., Maier, W., Fink, A., & Haenisch, B. (2016). Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA neurology*, 73(4), 410-416.
- Götz, M., & Nitschmann, S. (2019). Prevention of gastrointestinal bleeding by means of proton pump inhibitors. *Der Internist*, 60, 545-548.
- Gyawali, C. P. (2017). Proton pump inhibitors in gastroesophageal reflux disease: friend or foe. *Current gastroenterology reports*, 19, 1-10.
- Hastrup, P. F., Thompson, W., Søndergaard, J., & Jarbøl, D. E. (2018). Side effects of long-term proton pump inhibitor use: a review. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 123(2), 114-121.
- López-Colombo, A., Pacio-Quiterio, M. S., Jesús-Mejenes, L. Y., Rodríguez-Aguilar, J. E. G., López-Guevara, M., Montiel-Jarquín, A. J., ... & Ávila-Jiménez, L. (2017). Factores de riesgo asociados a recaída de enfermedad por reflujo gastroesofágico en pacientes de primer nivel de atención exitosamente tratados con inhibidor de la bomba de protones. *Revista de Gastroenterología de México*, 82(2), 106-114.
- Martins, R. F., & Bonatto, M. W. (2014). Pólipos gástricos estão relacionados ao uso crônico de inibidores de bomba de próton? *GED gastroenterol. endosc. dig*, 34-37.
- Morschel, C. F., Mafra, D., & Eduardo, J. C. C. (2018). Inibidores da bomba de prótons e sua relação com a doença renal. *Brazilian Journal of Nephrology*, 40, 301-306.
- Mössner, J. (2016). The indications, applications, and risks of proton pump inhibitors: A review after 25 years. *Deutsches Ärzteblatt International*, 113(27-28), 477.
- Oliveira, E. L. D., Oliveira, J. R. D., Moreira, D. R., Rabelo, R. D. O., Belém, É. M. S., & Oliveira, E. L. D. (2015). Características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos inibidores de bombas de prótons (IBPs). *Anais da Mostra Científica da Farmácia 2015*; 2(2):9.
- Seixas, A. M. B. B. (2016). *Efeitos negativos dos inibidores da bomba de prótons* (Dissertação de mestrado em medicina).
- Strand, D. S., Kim, D., & Peura, D. A. (2017). 25 years of proton pump inhibitors: a comprehensive review. *Gut and liver*, 11(1), 27.
- Tanus-Santos, J. E., & Pinheiro, L. C. (2019). Proton pump inhibitors: new mechanisms of action. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 125(2), 87-88.
- Whalen, K., Finkel, R., & Panavelil, T. A. (2016). *Farmacologia Ilustrada. (6a ed.)* Artmed Editora.
- Zaterka, S. & Eisig, J. N. (2016). *Tratado de gastroenterologia: da graduação à pós-graduação*. Ed. Atheneu.