

## Efeitos do uso crônico dos inibidores da bomba de prótons

### Effects of chronic use of proton pump inhibitors

### Efectos del uso crónico de los inhibidores de la bomba de protones

Recebido: 12/04/2024 | Revisado: 26/04/2024 | Aceitado: 27/04/2024 | Publicado: 29/04/2024

**José Carlos da Silva Junior**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6168-0981>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: [carlos.se.geru2@gmail.com](mailto:carlos.se.geru2@gmail.com)

**Juliana Ramos Friggi**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8919-6270>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: [julianafriggi@hotmail.com](mailto:julianafriggi@hotmail.com)

#### Resumo

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) agem inibindo a enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase reduzindo significativamente a produção de ácido gástrico e reduzindo o pH estomacal. Sendo assim, é o tratamento de primeira linha para doença do refluxo gastrointestinal e esôfago de Barrett, além de ser considerado no tratamento de outras patologias como a infecção por *H. pylori* e esofagite eosinofílica. Além disso, são drogas com infrequentes efeitos adversos e de fácil acesso, uma vez que não há necessidade de receita para adquiri-las, esses fatores contribuem para o uso indiscriminado e conseqüentemente o surgimento de efeitos deletérios a saúde humana. O presente estudo configura-se como uma revisão bibliográfica integrativa, reunindo dados publicados sobre os efeitos crônicos dos inibidores de bombas de prótons. Foram utilizados artigos publicados em periódicos nacionais e internacionais, ligados a pesquisa científica. A partir da identificação do problema foram definidas as bases temáticas do estudo e selecionadas as referências literárias que atendiam aos critérios de inclusão e, então, foram feitas a síntese das informações. As bases de dados utilizadas para confecção do estudo foram Scielo, Public Medline e PubMed. Portanto, essa revisão de literatura visa explorar diversos estudos disponíveis sobre os efeitos do uso crônico dos inibidores da bomba de prótons. Com intuito de estimular uma maior produção científica acerca desse tema, orientando subsequentemente a prática clínica.

**Palavras-chave:** Inibidores de bombas de prótons; Efeitos adversos; Sinais e sintomas.

#### Abstract

Proton pump inhibitors (PPIs) act by inhibiting the enzyme H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase, significantly reducing gastric acid production and lowering stomach pH. Therefore, they are considered the first-line treatment for gastrointestinal reflux disease and Barrett's esophagus, as well as being considered in the treatment of other conditions such as *H. pylori* infection and eosinophilic esophagitis. They are drugs with infrequent adverse effects and easy access, as no prescription is required to acquire them. These factors contribute to their indiscriminate use and consequently the emergence of deleterious effects on human health. This study is an integrative literature review, gathering published data on the chronic effects of proton pump inhibitors. Articles published in national and international journals related to scientific research were used. Based on the identification of the problem, the thematic bases of the study were defined, and literary references that met the inclusion criteria were selected. Then, the information was synthesized. The databases used for the study were Scielo, Public Medline, and PubMed. Therefore, this literature review aims to explore various available studies on the effects of chronic use of proton pump inhibitors, with the goal of encouraging further scientific production on this topic and subsequently guiding clinical practice.

**Keywords:** Proton pump inhibitors; Adverse effects; Signs and symptoms.

#### Resumen

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) actúan inhibiendo la enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa, reduciendo significativamente la producción de ácido gástrico y disminuyendo el pH estomacal. Por lo tanto, son el tratamiento de primera línea para la enfermedad por reflujo gastroesofágico y el esôfago de Barrett, además de considerarse en el tratamiento de otras afecciones como la infección por *H. pylori* y la esofagitis eosinofílica. Además, son medicamentos con efectos adversos poco frecuentes y fácil accesibilidad, ya que no se necesita receta médica para adquirirlos. Estos factores contribuyen a su uso indiscriminado y, conseqüentemente, a la aparición de efectos perjudiciales para la salud humana. El presente estudio se configura como una revisión bibliográfica integradora, recopilando datos publicados sobre los efectos crónicos de los inhibidores de la bomba de protones. Se utilizaron artículos publicados en revistas nacionales e internacionales, relacionados con la investigación científica. Tras la

identificación del problema, se definieron las bases temáticas del estudio y se seleccionaron las referencias literarias que cumplieran con los criterios de inclusión. Posteriormente, se realizó la síntesis de la información. Las bases de datos utilizadas para el estudio fueron Scielo, Public Medline y PubMed. Por lo tanto, esta revisión de literatura tiene como objetivo explorar diversos estudios disponibles sobre los efectos del uso crónico de los inhibidores de la bomba de protones, con el fin de fomentar una mayor producción científica sobre este tema y, posteriormente, orientar la práctica clínica.

**Palabras clave:** Inhibidores de la bomba de protones; Efectos adversos; Signos y síntomas.

## 1. Introdução

O ácido gástrico presente no lúmen do estômago é produzido pelas células parietais mediante a uma série de reações químicas que envolvem complexos maquinários celulares, a exemplo de proteínas de membranas e enzimas. Uma dessas enzimas envolvidas na produção do conteúdo gástrico é a H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-atpase que age mediando o transporte do íon H<sup>+</sup> em direção ao lúmen gástrico e o íon K<sup>+</sup> para o interior das células parietais, etapa indispensável para a formação do ácido clorídrico (Araújo et al, 2021).

Com base nesse processo fisiológico de produção do ácido gástrico tornou-se possível desenvolvimento de medicamentos que inibissem a secreção gástrica, estes são os inibidores da bomba de prótons (IBPs) que atuam bloqueando a atividade da H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase (Morschel et al., 2018).

Esses medicamentos foram introduzidos no mercado em 1989, sendo o omeprazol o primeiro representante da classe sintetizado. Desde então, outros fármacos com semelhantes propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas surgiram, a exemplo do pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol e do dexlansoprazol, sendo o omeprazol, o inibidor mais prescrito. De maneira geral, são administrados como pró-fármacos, sendo convertidos em sua forma ativa (sulfenamida e ácido sulfênico) quando em contato com a acidez gástrica (Cooke et al, 2013). Já em sua forma ativa os IBPS ligam-se irreversivelmente à bomba de prótons, inibindo significativamente a secreção de ácido gástrico e, conseqüentemente, aumentando o pH do lúmen estomacal (Shin & Kim, 2013).

Assim, os IBPs são capazes de manter o pH gástrico acima de 4 por cerca de 12 a 20 horas/dia, condição necessária para o tratamento de diversas patologias, como por exemplo a doença do refluxo gastroesofágico, erradicação do *Helicobacter pylori*, síndrome de Zollinger-Ellison, gastrites, esofagites, gastrinomas e dispepsia (Turshudzhyan et al., 2022). Ademais, os inibidores da bomba de prótons são medicamentos que possuem boa biodisponibilidade, em geral são bem toleráveis, possuindo poucos e infrequentes efeitos adversos quando prescritos corretamente (Turshudzhyan et al, 2022).

Esse perfil tem levado ao uso indiscriminado dos IBPS, seja mediante à automedicação, indicação do fármaco por pessoas não capacitadas e até mesmo prescrição errônea da droga (Morschel et al, 2018).

Assim, apesar dos IBPs serem drogas com efeitos adversos raros, o uso irracional aumenta consideravelmente o risco destes efeitos colaterais, sendo que os mais comuns são cefaleia, náusea, diarreia, constipação e distensão abdominal (Aguilera-Castro et al., 2016). Ainda outros efeitos secundários como erupção cutânea e prurido, assim como fraturas ósseas, pneumonia, demência, hipomagnesemia, nefrite intersticial aguda, lesão renal aguda e doença renal crônica (DRC) estão sendo mais frequentemente descritos e associados ao uso prolongado dos inibidores da bomba de prótons (Morschel et al, 2018).

Portanto, essa revisão de literatura visa explorar diversos estudos disponíveis sobre os efeitos do uso crônico dos inibidores da bomba de prótons. Com intuito de estimular uma maior produção científica acerca desse tema, orientando subsequentemente a prática clínica.

## 2. Metodologia

O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura integrativa, realizada entre os meses de agosto de 2023 e fevereiro de 2024, que buscou identificar e elucidar os efeitos do uso crônico dos IBPs, tendo como base estudos científicos

nacionais e internacionais que abordem a temática proposta. Segundo Texeira et al. (2013), a revisão de literatura integrativa permite compilar a literatura teórica e empírica sobre uma determinada temática objetivando reunir de forma ordenada as evidências literárias atuais.

Essa revisão buscou seguir etapas sistematizada e abrangentes, dentre as quais foi identificado um problema de saúde pública, em seguida foram firmados critérios de inclusão e exclusão de estudos. A partir da seleção do alicerce literário foi feita a avaliação dos estudos por meio da qual foi possível interpretar resultados, analisar o conteúdo e realizar a síntese das informações. Sendo possível assim, apresentar o conhecimento adquirido,

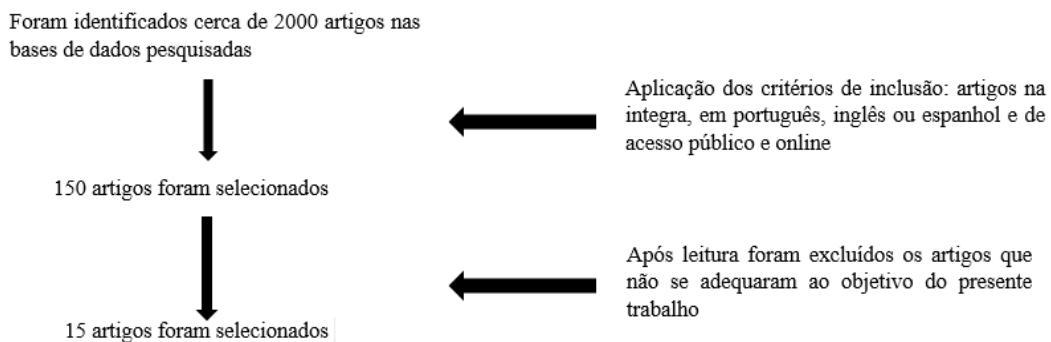
As buscas anteriormente mencionadas foram feitas nas bases de dados Scielo, Public Medline e PubMed. Os descritores utilizados foram “Inibidores da Bomba de Prótons” e “efeitos adversos”.

Os critérios de inclusão estabelecidos foram artigos que englobavam o tema abordado nesta revisão de literatura, nos idiomas português, inglês ou espanhol, de acesso público e online, publicados entre os anos 2013 e 2023. Foram excluídos resumos, editoriais e demais estudos que não abordavam a temática no período estabelecido.

Ao utilizar os descritores supracitados foram encontrados cerca de 2000 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão foram identificados cerca de 150 artigos. Dos quais foram selecionados 20 para a elaboração do estudo, desses

A Figura 1 abaixo demonstra o processo de seleção da base literária:

**Figura 1** - Fluxograma das etapas de seleção dos artigos.



Fonte: Autores.

### 3. Resultados e Discussão

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 15 artigos, estes demonstrados no Quadro 1.

**Quadro 1** – Descrição dos estudos encontrados.

Autor/Ano	Objetivos	Resultados/Conclusões
Ghebremariam et al, 2013	Fornecer dados celulares, ex-vivo, in vivo e bioquímicos que demonstram a interação direta dos IBPs com o DDAH humano.	Os IBPs inibem a atividade do dimetilarginina dimetilaminohidrolase (DDAH) humana, provocando o aumento dos níveis de dimetilarginina assimétrica (ADMA), isso provoca um aumento do estresse oxidativo e reduz função vasodilatadora
Markovits et al, 2014	Determinar a associação da hipomagnesemia com o uso de no ambiente comunitário.	Conclui-se que o uso de IBPs em pacientes ambulatoriais associa-se a hipomagnesemia
De La Coba et al, 2016	Fornecer um posicionamento da Sociedade Espanhola de Patologia Digestiva sobre o uso prolongado de IBP.	Os IBPs são medicamentos seguros para uso a curto e longo prazo, desde que sejam indicados e prescritos na posologia e duração corretas.
Yepuri et al, 2016	Analisar os efeitos do uso crônico dos IBPs na senescência e disfunção endotelial. Além de analisar os mecanismos envolvidos na indução da disfunção vascular promovida pelos IBPs.	Há Um risco aumentado de morbimortalidade associado ao uso de IBPs.

Eusebi et al., 2017	Discutir a associação entre o uso prolongado de IBPs e o surgimento de efeitos adversos.	Apesar da segurança e eficácia dos IBPs, tem-se observado nos últimos anos uma maior associação entre o uso indevido e o surgimento de efeitos colaterais, apesar das evidências científicas serem observacionais.
Trifan et al, 2017	Revisão sistemática e meta-análise sobre a relação entre o uso dos IBPs e o risco de infecção por <i>Clostridium difficile</i> .	O uso de IBPs estabelece um maior risco para infecção por <i>Clostridium difficile</i> .
Su et al, 2018	Analisar a associação entre o uso de IBPs e o desenvolvimento de supercrescimento bacteriano no intestino delgado.	Aumento moderado do risco de supercrescimento bacteriano no intestino delgado associado ao uso de IBPs.
Hojo et al, 2018	Analisar a microbiota intestinal antes e depois do uso de IBPs.	O uso de IBPs promove uma disbiose intestinal.
Nochaiwong et al, 2018	Avaliar, por meio de uma meta-análise e revisão sistemática, a associação entre o uso de IBPs e o risco de efeitos adversos renais.	Apesar dos resultados encontrados se basearem em estudos observacionais, foi estabelecida uma associação entre o uso de IBPs e efeitos renais adversos.
Ortiz-Guerreiro et al, 2018	Analisar a relação entre o uso de IBPs e os efeitos cerebrais.	É possível que o uso de IBPs promova processos de disfunções cerebrais. No entanto, devido o caráter multifatorial da demência faz-se necessário a realização de mais estudos que vissem estabelecer tal relação.
Ariel & Cooke, 2019	Evidenciar a associação entre o uso crônico de IBPs e a disfunção vascular.	O uso dos IBPs a longo prazo promove o envelhecimento endotelial.
Lima et al, 2019	Avaliar o perfil clínico dos pacientes de uma unidade de saúde da família que faziam uso de omeprazol.	É necessário atentar-se para uso racional de medicamentos, especialmente em relação aos idosos.
Costa et al, 2021	Relacionar os possíveis efeitos deletérios ao uso irracional dos IBPs pelos idosos.	Faz-se necessário novos estudos para estabelecer com clareza a relação entre os usos crônicos dos IBPs e seus possíveis efeitos adversos
Ivo et al, 2021	Avaliar as possíveis consequências a saúde de estudante de medicina de uma instituição de ensino superior de Maringá-PR em decorrência do uso dos IBPs.	Foi identificado que houve o início ou o aumento do uso dos IBPs pela população alvo do estudo.
Turshudzhyan et al, 2022	Consolidar as diretrizes sobre o uso de IBPs e as evidências sobre os efeitos colaterais dessa terapêutica.	As evidências sobre os efeitos deletérios provocados pelos IBPs ainda são controversos.

Fonte: Autores.

Os IBPs são potentes supressores da ação gástrica, diminuindo significativamente a secreção de ácido clorídrico no estômago (Ivo et al., 2021). A eficácia desse medicamento em reduzir o pH gástrico promove a atenuação e melhora de sintomas como azia, pirose e dor em topografia gástrica, quando há falha nos mecanismos de defesa do próprio organismo (Ivo et al, 2021).

É sob a justificativa de proteção gástrica, aliado a segurança e tolerabilidade dos IBPs, que essas drogas são prescritas erroneamente por profissionais de saúde e usadas indiscriminadamente pela população (Lima et al., 2019). No entanto, torna-se cada vez mais evidente que o uso irracional e, sobretudo, prolongado dos inibidores da bomba de prótons é fonte de inúmeros efeitos deletérios a saúde humana, que podem compreender desde alterações gástricas até efeitos sistêmicos (Turshudzhyan et al, 2022). Tal fato demonstra que o uso indiscriminado dos IBPs é multifatorial, sendo decorrente tanto da automedicação quanto das prescrições equivocadas realizadas pelos profissionais de saúde.

Um estudo observacional realizado por Hojo et al. (2018) teve como objeto de estudo avaliar a composição da microbiota intestinal pré e pós-tratamento com inibidores da bomba de prótons, e identificou uma disbiose intestinal devido ao aumento da concentração de bactérias do gênero *Streptococcus* spp., após 08 semanas de tratamento com IBPs, destacando-se a *S. salivarius* e a *S. oralis*, microrganismos comensais da cavidade oral. A presença dessas bactérias nas amostras fecais indica que houve uma translocação para o trato gastrointestinal, que pode ter sido uma consequência da redução do pH gástrico promovida pelos inibidores da bomba de prótons, uma vez que a acidez estomacal age como um mecanismo de defesa inativando esses microrganismos.

Variadas evidências literárias apontam que o uso prolongado e irracional dos IBPs pode predispor a outros processos infecciosos gastrointestinais. A exemplo da meta-análise realizada por Su et al., (2018) que atribuiu o uso inadequado dos IBPs a um risco moderado de supercrescimento bacteriano no intestino delgado. É também relatado o aumento do risco de infecção por *Clostridium difficile* (Trifan et al, 2017) e peritonite bacteriana espontânea (PBE) associado ao uso irracional dos inibidores da bomba de prótons (Eusebi et al., 2017).

Além disso, o uso de indevido desses inibidores da secreção gástrica tem sido correlacionado ao aumento do risco de fraturas ósseas, uma vez que a inibição da bomba de prótons afeta o metabolismo ósseo, à medida que diminui a absorção do carbonato cálcio (De La Coba et al, 2016). Apesar disso, não é recomendado a suspensão do tratamento para prevenção de fraturas, devendo evitar o uso de tal medicamento fora das recomendações e consensos (De La Coba et al, 2016). Além de prejudicar a absorção do cálcio, a alcalinização do pH gástrico promovida pelos IBPs é descrita com potencial fator para a diminuição de magnésio, vitamina B12 e ferro (Costa et al, 2021).

No que tange a hipomagnesemia, Markovits et al (2014), realizaram uma análise transversal retrospectiva, com o objetivo de deliberar sobre a prevalência da hipomagnesemia associada ao uso de IBPs, chegando à conclusão de que há um maior risco de diminuição do magnésio sérico associado ao uso de inibidores da bomba de prótons.

O estudo de Ortiz-Guerreiro et al., (2018) busca analisar a influência do uso crônico IBPs em aumentar a predisposição da demência por proporcionar uma menor absorção da vitamina B12, aumentar a produção de beta-amiloides e aumentar a afinidade das proteínas tau (estes dois últimos mecanismos envolvidos no desenvolvimento da doença de Alzheimer), porém os autores apontam evidências conflitantes e fatores confundidores para o estabelecimento direto dessa correlação.

Ainda se tratando de impactos a nível sistêmico, Nochaiwong et al. (2018) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise na qual foi evidenciada a associação do uso de IBPs com injúrias renais, dentre as quais foram citadas a nefrite intersticial aguda (NIA), lesão renal aguda (LRA), a doença renal crônica (DRC) e a doença renal terminal (DRT). Esse estudo relevou o aumento do risco estatístico para o desenvolvimento das moléstias renais supracitadas, sendo o uso de IBPs uma das principais causas do desenvolvimento da NIA em idosos (Nochaiwong et al., 2018). Apesar de não se ter, até o momento, pleno conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos que esclareçam a correlação do uso dos inibidores da secreção gástrica com os efeitos adversos renais, acredita-se que seja produto de vários mecanismos, desde uma resposta celular imunomediada até a disfunção endotelial e estresse oxidativo induzidos pelo uso contínuo dos IBPs (Yepuri et al, 2016).

O uso crônico dos inibidores de bombas de prótons, ainda, pode prejudicar a função endotelial, proporcionando a aceleração do seu envelhecimento e induzindo um estresse oxidativo o que leva a um aumento de morbidade e mortalidade em diversos sistemas orgânicos já mencionados (Ghebremariam et al, 2013). A esse parâmetro acrescenta-se ainda seu efeito sobre o sistema cardiovascular, à medida que o comprometimento vascular e a hipomagnesemia, efeitos adversos dos IBPs, podem desencadear o aumento de eventos cardiovasculares. Nesse sentido, a hipomagnesemia que pode induzir arritmias e a disfunção endotelial está associada, sobretudo, a maior risco de infarto agudo do miocárdio (Ariel & Cooke, 2019).

Dessa maneira, o presente estudo evidencia que apesar dos inibidores da bomba de prótons serem medicações seguras, não são inofensivos a saúde humana. Portanto, entende-se que o uso indiscriminado e irracional dos IBPs pode trazer consequências severas a saúde ao longo prazo. Sendo necessário a utilização de estratégias que reduzam o risco associado ao uso crônico dessas drogas. Dentre as quais podemos destacar a prescrição desses medicamentos baseada em evidências científicas sólidas, manutenção do acompanhamento médico durante o tratamento contínuo e individualização dos esquemas terapêuticos baseados nas diretrizes mais atuais (Turshudzhyan et al., 2022).

Por fim, é válido salientar que os resultados expostos nessa revisão de literatura integrativa estão em consonância com evidências literárias anteriores.

#### 4. Conclusão

Os inibidores de bombas de prótons são medicamentos seguros e bem toleráveis, e, em geral, apresentam poucos efeitos adversos, que quando manifestados são, em sua grande maioria, de leve intensidade. No entanto, crescem as evidências literárias que associam o uso irracional dessa classe medicamentosa há diversos efeitos deletérios que prejudicam a qualidade de vida. Diante dessas condições que podem ocasionar um aumento das taxas de morbidade e mortalidade, não se deve negligenciar o potencial efeito deletério do uso inapropriado desses medicamentos.

No entanto, é importante ressaltar que se faz necessário mais pesquisas frente as evidências conflitantes sobre o impacto do uso prolongado dos IBPs, à medida que inúmeras pesquisas possuem limitações seja devido ao pequeno espaço amostral estudado ou até mesmo a presença de fatores de confusão. Sendo assim, é indispensável a confecção de evidências científicas mais sólidas, com o intuito de aprofundar os conhecimentos a cerca dessa terapia, visando o benefício do paciente. Para isso faz-se necessário a elaboração de estudos sistemáticos e ensaios clínicos randomizados que vissem fornecer e estabelecer umnexo causal mais preciso entre o uso crônico e irracional dos inibidores de bombas de prótons e seus possíveis efeitos adversos.

#### Referências

- Aguilera-Castro, L., Martín-de-Argila-de-Prados, C., & Albillos-Martínez, A. (2016). Practical considerations in the management of proton-pump inhibitors. *Rev Esp Enferm Dig*, 108(3), 145-53.
- Araújo, L. S., Araujo, 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
- Ariel, H., & Cooke, J. P. (2019). Cardiovascular risk of proton pump inhibitors. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*, 15(3), 214.
- Cooke, J. P., anford UUniveersitty, S., Staanfnooord, D. C., nng GGrooup, O. S., & SSciencess, M. C. (2013). An Unexpected Effect of Proton Pump Inhibitors: Elevation of the Cardiovascular Risk Factor ADMA.
- Costa, S. D. A. L., Marques, L. F., Aleixo, A. G., da Silva, L. F., Santos, N. V. P., de Caramalac Jr, A. R., ... & da Nóbrega Ayres, A. M. (2021). Efeitos do uso prolongado de Inibidores de Bomba de Prótons em idosos. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(2), 4248-4265.
- de-la-Coba, C., Argüelles-Arias, F., Martín-de-Argila, C., Júdez, J., Linares, A., Ortega-Alonso, A., ... & Giganto, F. (2016). Efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones: revisión de evidencias y posicionamiento de la Sociedad Española de Patología Digestiva. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 108(4), 207-224.
- Eusebi, L. H., Rabitti, S., Artesiani, M. L., Gelli, D., Montagnani, M., Zagari, R. M., & Bazzoli, F. (2017). Proton pump inhibitors: risks of long-term use. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 32(7), 1295-1302.
- Ghebremariam, Y. T., LePendu, P., Lee, J. C., Erlanson, D. A., Slaviero, A., Shah, N. H., & Cooke, J. P. (2013). Unexpected effect of proton pump inhibitors: elevation of the cardiovascular risk factor asymmetric dimethylarginine. *Circulation*, 128(8), 845-853.
- Hojo, M., Asahara, T., Nagahara, A., Takeda, T., Matsumoto, K., Ueyama, H., & Watanabe, S. (2018). Gut microbiota composition before and after use of proton pump inhibitors. *Digestive diseases and sciences*, 63, 2940-2949.
- Ivo, S. E. D., Pereira, A. M., & Soares, L. C. (2021). Uso de inibidores de bomba de prótons entre estudantes de medicina de uma instituição de ensino superior de Maringá-PR e as consequências à curto e longo prazo. *Brazilian Journal of Development*, 7(9), 88402-88426.
- Lima, J. M. D., Dal-Fabbro, A. L., & Funayama, A. R. (2019). Uso do omeprazol: estudo descritivo de pacientes idosos de uma Unidade de Saúde da Família (USF) de Ribeirão Preto, SP, Brasil. *Infarma-Ciências Farmacêuticas*, 31(1), 46-53.
- Markovits, N., Loebstein, R., Halkin, H., Bialik, M., Landes-Westerman, J., Lomnický, J., & Kurnik, D. (2014). The association of proton pump inhibitors and hypomagnesemia in the community setting. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 54(8), 889-895.
- 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.
- Nochaiwong, S., Ruengorn, C., Awiphan, R., Koyratkoon, K., Chaisai, C., Noppakun, K., & Thavorn, K. (2018). The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 33(2), 331-342.
- Ortiz-Guerrero, G., Amador-Muñoz, D., Calderón-Ospina, C. A., López-Fuentes, D., & Nava Mesa, M. O. (2018). Proton pump inhibitors and dementia: physiopathological mechanisms and clinical consequences. *Neural plasticity*, 2018.
- Shin, J. M., & Kim, N. (2013). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 19(1), 25.

Su, T., Lai, S., Lee, A., He, X., & Chen, S. (2018). Meta-analysis: proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth. *Journal of gastroenterology*, 53, 27-36.

Teixeira, E., Medeiros, H. P., Nascimento, M. H. M., Costa, B. A., & Rodrigues, C. (2013). Integrative literature review step-by-step & convergences with other methods of review/Revisão Integrativa da Literatura passo-a-passo & convergências com outros métodos de revisão. *Revista de Enfermagem da UFPI*, 2(5), 3-7.

Trifan, A., Stanciu, C., Girleanu, I., Stoica, O. C., Singeap, A. M., Maxim, R., & Boiculese, L. (2017). Proton pump inhibitors therapy and risk of Clostridium difficile infection: Systematic review and meta-analysis. *World journal of gastroenterology*, 23(35), 6500.

Turshudzhyan, A., Samuel, S., Tawfik, A., & Tadros, M. (2022). Rebuilding trust in proton pump inhibitor therapy. *World Journal of Gastroenterology*, 28(24), 2667.

Yepuri, G., Sukhovshin, R., Nazari-Shafti, T. Z., Petrascheck, M., Ghebre, Y. T., & Cooke, J. P. (2016). Proton pump inhibitors accelerate endothelial senescence. *Circulation research*, 118(12), e36-e42.