



# **Inibidores da Bomba de Protões – Efeitos do uso prolongado**

NATALIA TOMA

Dissertação do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação da

Professora Doutora Isabel Maria Pires Sebastião Ramalinho

**Janeiro 2022**



# **Inibidores da Bomba de Protões – Efeitos do uso prolongado**

NATALIA TOMA

Dissertação do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação da

Professora Doutora Isabel Maria Pires Sebastião Ramalhinho

**Janeiro 2022**

## Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser o autor deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

© 2022 Natalia Toma

*A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.*

## Agradecimentos

Desejo exprimir os meus mais sinceros agradecimentos a todos que me apoiaram de alguma forma e que permitiram que este sonho se tenha tornado uma realidade.

Um especial agradecimento à minha orientadora, Professora Doutora Isabel Ramalinho, que para além de ter acreditado em mim, dedicou todo o seu apoio e paciência. Muito obrigada pela disponibilidade total, compreensão, orientação exemplar marcada por um elevado e rigoroso nível científico, uma visão crítica e apropriada, um empenho incedível e saudavelmente exigente, os quais auxiliaram a enriquecer todas as etapas deste trabalho realizado.

Agradeço a todos os professores do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade do Algarve pelos conhecimentos transmitidos.

Aos meus amigos da faculdade por toda a paciência, compreensão e apoio ao longo destes anos.

Agradeço à minha família pelo amor, apoio incondicional, e a enorme compreensão, contribuindo para chegar ao fim deste percurso.

À minha prima, médica, pelos conselhos preciosos, total disponibilidade e encorajamento naqueles momentos cruciais desta jornada.

Ao meu querido filho Cristian, que amo incondicionalmente. Foi ele o meu grande estímulo nesta caminhada.

## Resumo

Os Inibidores de bomba de prótons (IBPs) são fármacos envolvidos no tratamento de diversas patologias gástricas. Estes medicamentos atuam através da inibição irreversível da bomba de hidrogénio / potássio nas células parietais gástricas, reduzindo a secreção de ácido gástrico. Os IBPs são geralmente bem tolerados, no entanto podem aumentar o risco de um desequilíbrio na composição da microbiota intestinal, levando a efeitos secundários graves. Em Portugal, os inibidores de bomba de prótons autorizados no mercado são: o omeprazol, o pantoprazol, o rabeprazol, o esomeprazol, o lansoprazol, e o dexlansoprazol.

Os IBPs são geralmente usados no tratamento de patologias como a infeção por *Helicobacter pylori*, pirose, síndrome de Zollinger-Ellison, doença do refluxo gastroesofágico e úlceras pépticas. Apesar do tratamento eficaz, o uso destes medicamentos a longo prazo traz várias consequências para a saúde como as alterações na absorção de vitaminas e minerais, deficiência de vitamina B12, maior risco de fraturas, infeções por *Clostridium difficile*, doença renal crónica, hipergastrinemia e hipomagnesemia, entre outros.

O correto uso destes medicamentos e a sua descontinuação deve ser acompanhado por profissionais de saúde. Todos os profissionais de saúde, como médico, enfermeiro e farmacêutico têm um papel fulcral para a realização da terapêutica, devido à sua formação e educação, reduzindo significativamente o número do mau uso do medicamento por parte dos utentes.

## Abstract

Proton pump inhibitors (PPIs) are drugs involved in the treatment of various gastric pathologies. These drugs act by irreversibly inhibiting the hydrogen/potassium pump in gastric parietal cells, reducing gastric acid secretion. PPI are generally well tolerated, however it can increase the risk of an imbalance in the composition of the intestinal flora, leading to serious side effects. In Portugal, the main active substances of PPIs are omeprazole, pantoprazole, rabeprazole, esomeprazole, lansoprazole, and dexlansoprazole.

PPIs are commonly used to treat conditions such as *Helicobacter pylori* infection, heartburn, Zollinger-Ellison syndrome, gastroesophageal reflux disease, and peptic ulcers. Despite effective treatment, the long-term use of these medications has several health consequences such as changes in the absorption of vitamins and minerals, vitamin B12 deficiency, increased risk of fractures, *Clostridium difficile* infections, chronic kidney disease, hypergastrinemia and hypomagnesemia, among others.

The correct use of these medications and their discontinuation must be monitored by health professionals. All health professionals, such as physicians, nurses and pharmacists, play a pivotal role in carrying out therapy, due to their training and education, significantly reducing the number of misuse of the drug by users.

# Índice

Resumo .....	iv
Abstract.....	v
Índice de Figuras .....	viii
Índice de Quadros .....	ix
Índice de Abreviaturas.....	ix
1. Introdução.....	1
3. Bomba de protões .....	8
3.1. Definição e Mecanismo de Ação .....	8
3.2. Inibidores da Bomba de protões .....	11
3.3. Metabolismo .....	14
3.4. Utilização de IBPs .....	15
3.4.1. Úlcera péptica.....	15
3.4.2. Doenças do refluxo gastroesofágico (DRGE) .....	16
3.4.3. Síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) .....	17
3.4.4. Erradicação da infeção por <i>Helicobacter pylori</i> ( <i>H. pylori</i> ).....	18
3.5. Interações com outros fármacos e testes laboratoriais.....	20
3.6. Efeitos secundários da terapia de Inibidores de bomba de protões a longo prazo .....	22
3.6.1. Hipergastrinemia .....	24
3.6.2. Alterações na absorção de minerais e vitaminas .....	25
3.6.3. Infeção por <i>Clostridium difficile</i> .....	29
3.6.4. Défice de absorção de cálcio, risco de osteoporose e fraturas ósseas .....	30
3.6.5. Demência.....	32
3.6.6. Doença renal crónica .....	33
3.6.7. Lúpus .....	34

3.6.8. Pneumonia .....	35
3.6.9. COVID-19 .....	36
4. Metodologias para descontinuação gradual dos inibidores da bomba de prótons..	38
5. Papel dos profissionais de saúde .....	40
5.1. O papel dos farmacêuticos no uso adequado dos IBPs .....	43
Conclusões.....	45
Referências .....	47

## Índice de Figuras

Figura 2:1: Anatomia do sistema digestivo e do estômago.....	6
Figura 2:2: Composição celular do corpo gástrico e as suas respectivas glândulas.....	7
Figura 2:3: Representação morfológica do comportamento da célula parietal durante a estimulação e inibição da secreção ácida.....	8
Figura 3:1: Representação esquemática das subunidades da bomba $H^+/K^+$ -ATPase...	9
Figura 3:2: Localização da bomba de prótons está dependente do seu estado: ativo (encontra-se nas microvilosidades dos canalículos secretores) e repouso (encontra-se acoplado às túbulo-vesículas).....	10
Figura 3:3: Representação esquemática do mecanismo da bomba de prótons $H^+/K^+$ -ATPase e secreção de ácido gástrico.....	11
Figura 3:4: Mecanismo de ação do omeprazol, sendo que os restantes IBPs também atuam de forma semelhante.....	12
Figura 3:5: Estrutura química dos IBPs mais comercializados em Portugal.....	13
Figura 3:6: Estômago de um indivíduo saudável e estômago de um indivíduo com DRGE.....	17
Figura 3:7: Efeitos secundários mais comuns na administração de IBPs.....	22
Figura 3:8: Imagem microscópica de <i>C. difficile</i> sob coloração de Gram.....	29
Figura 3:9 : Estrutura de uma partícula SARS-CoV-2.....	37
Figura 4:1: Descontinuação da medicação IBP.....	40

## Índice de Quadros

Quadro 1-1: Medicamentos de vendas livre que podem substituir os IBPs.....	4
Quadro 3-1: Sinais e sintomas de DGRE. . . . .	17
Quadro 3-2: Regime terapêutico para o tratamento da infeção por H. Pylori.....	20

## Índice de Abreviaturas

- ADF – Anemia ferropénica
- AINEs - Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs)
- CDI - *Clostridium difficile*
- CYP450 - Citocromo P450
- DGS - Direcção-Geral de Saúde
- DRC - Doença renal crónica
- DRGE – Doenças do refluxo gastroesofágico
- DVB12 - Défice de absorção de vitamina B12
- IBP - Inibidor da Bomba de Protões
- INFARMED -Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
- *H. pylori* - *Helicobacter pylori*
- HG – Hipergastrinemia
- LES - Lúpus eritematoso sistémico
- LRA - Lesão renal aguda
- MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
- NIA - Nefrite intersticial aguda
- SCA - Síndrome coronário agudo
- SZE - Síndrome de *Zollinger-Ellison*

# 1. Introdução

O medicamento é a tecnologia de saúde mais usada nos sistemas de combate à doença, graças aos avanços da ciência que foram sucedendo na área da química e às descobertas de uma grande quantidade de substâncias com finalidades terapêuticas [1]. As patologias do tubo digestivo superior são recorrentes e necessitam frequentemente de terapêutica com inibidores da bomba de prótons (IBPs). Os IBPs são os medicamentos mais usados na gastroenterologia, mais concretamente na terapêutica aguda e crónica das doenças relacionadas com a secreção ácida. São usados há vários anos e considerados seguros e eficazes na inibição da secreção ativa de ácido das células parietais do estômago [2].

Em Portugal, os medicamentos IBPs mais utilizados são omeprazol e o esomeprazol. No entanto, devido ao facto destes medicamentos serem classificados como medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e serem de baixo custo, apresentam uma toma excessiva e prolongada por parte da população, levando a problemas relacionados com o seu uso. O mau uso do medicamento é a principal causa de reações adversas a medicamentos evitáveis, e a que mais afeta negativamente o doente. Para além disto, os erros de prescrição são o tipo de erros de medicação mais frequente, e quando não intercetados, podem causar danos no doente. A revisão das prescrições pelo farmacêutico previne problemas, contribuindo para um aumento da qualidade do processo terapêutico, a segurança do doente, e a melhoria dos resultados clínicos [3, 4, 5].

O modo de ação das IBPs deve-se à capacidade de promoverem a inibição irreversível da enzima  $H^+/K^+$ -ATPase, que é responsável pelo transporte ativo de prótons ao lúmen gastrointestinal e que está presente nas células parietais do estômago. Os IBPs são mais eficazes quando tomados 30 minutos antes da primeira refeição do dia porque a quantidade de  $H^+/K^+$ -ATPase presente na célula parietal é maior após um jejum prolongado [4]. Ao reduzirem a acidez estomacal, as IBPs são bastante utilizadas no tratamento de várias doenças, tais como:

- Úlcera péptica;
- Doenças do refluxo gastroesofágico (DRGE);
- Síndrome de *Zollinger-Ellison* (SZE);
- Erradicação da infeção por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)

Quanto à prevalência destas doenças relacionadas com a secreção ácida, a infeção por *H. pylori* atinge cerca de 60% da população mundial e é uma das principais causas para o desenvolvimento de úlceras pépticas. Esta infeção também é responsável por 80% das úlceras gástricas e por 90% das úlceras duodenais [6]. Já a doença da úlcera péptica afeta 4 milhões de pessoas por ano, a nível mundial. A úlcera péptica gastroduodenal é uma das patologias crónicas mais comuns nos adultos, afetando entre 5 a 10% da população [7].

Em Portugal, a prevalência de *H. pylori* em crianças na zona de Lisboa é de cerca de 31.6%, sendo que a idade média para esta infeção é de 6 anos [8]. Relativamente à população adulta, outro estudo revelou que a prevalência da doença é de 84.2% na cidade do Porto, e que a mesma era maior com a idade e diminuindo com o grau de escolaridade dos indivíduos mais jovens [9].

Os IBPs revolucionaram o mercado farmacêutico no que diz respeito ao tratamento agudo e crónico das patologias associadas à secreção ácida. Estima-se que sejam uma das classes de medicamentos mais utilizados à escala mundial, faturando cerca de 26 mil milhões de euros. Em Portugal, este mercado faturou cerca de 40 milhões de euros [10]. Há um aumento de vendas de IBPs todos os anos, estimando-se um crescimento anual de 30% [11]. Com o aumento significativo da prescrição de IBPs, Portugal foi o terceiro país da Europa com os maiores gastos com este tipo de fármacos e o quarto país no que diz respeito à prevalência da utilização dos mesmos, segundo um estudo entre 2000 e 2007 [12].

O tratamento com IBPs varia entre quatro a oito semanas, em situações como úlceras duodenal e gástrica, a esofagite de refluxo/erosiva ou infeções por *H. pylori*. Em caso de utilização de rabeprazol na úlcera gástrica, o tratamento pode prolongar-se até as doze semanas. Quando a terapêutica ultrapassa as doze semanas, estamos perante estados graves de DRGE, como por exemplo, esofagite erosiva [13] [11].

Quanto aos efeitos secundários mais ligeiros, os utilizadores de IBP podem ter cefaleias, erupção cutânea, náuseas, diarreia, vômitos, flatulência, dor e distensão abdominal, obstipação, infeções respiratórias superiores, tonturas, mialgias, prurido e disfunção hepática. A toma de IBPs a longo prazo pode levar a hipergastrinemia (HG), retorno de hipersecreção ácida (HSAR), défice de absorção de vitamina B12 (DVB12), pneumonia adquirida na comunidade (PAC), infeção por *Clostridium difficile* (CDI), síndrome coronário agudo (SCA), défice de absorção de cálcio e risco de osteoporose

demência e como possíveis consequências da utilização crónica dos inibidores a bomba de protões [14].

A utilização dos IBPs em automedicação acontece muitas vezes sem que para tal exista indicação clara. A farmácia é o primeiro local a que os portugueses recorrem em questões de saúde. O farmacêutico comunitário tem uma posição privilegiada para poder contribuir em áreas como a gestão da terapêutica, administração de medicamentos, determinação de parâmetros, identificação de pessoas em risco, deteção precoce de diversas doenças e promoção de estilos de vida mais saudáveis. Os IBPs podem ser adquiridos facilmente na farmácia comunitária e interromper o tratamento repentinamente pode levar ao aparecimento dos sintomas. [15]. No caso da azia e para ter um alívio imediato, o paciente pode optar pelos medicamentos descritos no Quadro 1:1, que pode adquirir na farmácia.

Apesar dos graves efeitos secundários, o número de doentes que usa IBP e o aumento das prescrições destes medicamentos por parte dos médicos aumenta significativamente todos os anos. Esta revisão bibliográfica tem como principal objetivo descrever o que são inibidores de bomba de protões, incluindo mecanismo de ação, limitações e os critérios clínicos para a sua utilização. Também serão abordados os efeitos secundários desta terapia, bem como a administração da medicação e o papel da equipa de saúde no aconselhamento e monitorização dos pacientes que tomam esta medicação.

Quadro 1:1 Medicamentos de venda livre que podem substituir os IBPs.

<b>Composição</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>
Bicarbonato de Sódio	Comprimidos efervescentes
Carbonato de Cálcio	Pastilhas
Carbonato de Cálcio + Carbonato de Magnésio	Comprimidos para mastigar
Carbonato de di-hidróxido de alumínio e sódio	Comprimidos para chupar
Carbonato de di-hidróxido de alumínio e sódio + Dimeticone	Comprimidos para chupar
Fosfato de alumínio	Gel oral
Hidróxido de alumínio	Comprimidos para mastigar
Hidróxido de alumínio + Hidróxido de Magnésio + Simeticone	Comprimidos para mastigar
Hidróxido de magnésio	Suspensão oral
Magaldrato	Gel oral
Famotidina	Comprimidos
Alginato de Sódio + Bicarbonato de Sódio + Carbonato de cálcio	Comprimidos para mastigar

## 2. Anatomia e fisiologia do estômago

O estômago faz parte do aparelho digestivo, localizado na parte superior esquerda do abdômen e onde ocorrem os processos de digestão e absorção. É neste órgão que se dá a mistura dos alimentos com as secreções gástricas, originando o quimo. A sua principal função é armazenar e misturar o quimo, segregando vários componentes, como o muco, ácido clorídrico, fator intrínseco, gastrina e pepsinogênio. O fator intrínseco é responsável pela absorção da vitamina B12, enquanto o pepsinogênio é a forma inativa da pepsina, que processa a degradação das proteínas [16].

O estômago é composto por quatro áreas anatómicas – cárdia, fundo, corpo e antro (Figura 2:1). Apresenta também duas áreas funcionais: a glândula gástrica e a glândula pilórica, que são responsáveis pelas secreções de substâncias responsáveis pelos processos de digestão e homeostase do estômago [17].

A camada mucosa engloba toda a área das glândulas gástricas, que é composta por vários tipos de células, responsáveis pela produção e regulação da secreção de ácido: [18].

- Células de revestimento da superfície, localizadas na superfície da camada mucosa;
- Células-fonte, que dão origem a vários tipos de células diferenciadas do epitélio;
- Células mucosas do colo, situadas perto da abertura das glândulas;
- Células endócrinas, localizadas na porção mais profunda das glândulas;
- Células parietais ou oxínticas, que secretam ácido gástrico;
- Células principais ou zimogénicas, que possuem a enzima pepsinogênio.

A mucosa apresenta orifícios na sua superfície, denominadas criptas ou foveolas gástricas [18].

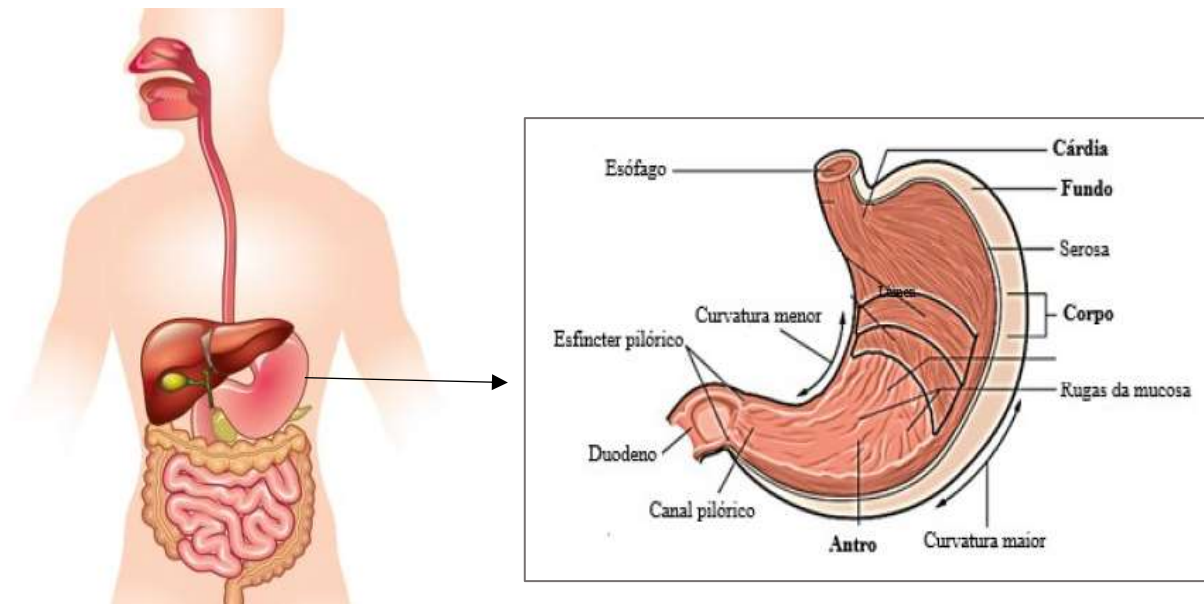


Figura2:1 Anatomia do sistema digestivo e do estômago. Adaptado de Betts et al [17].

## 2.1. Secreção ácida

A secreção de ácido gástrico ocorre após a ingestão de alimentos ou bebida. É um processo complexo, mediado por mecanismos nervosos, hormonais e endócrinos com um alvo em comum - as células parietais (Figura 2:2) [19].

As células parietais do estômago são responsáveis pela produção de ácido gástrico, que elimina microorganismos [19]. O ácido gástrico também desempenha outras funções como:

- Facilita a digestão de proteínas;
- Facilita a absorção de vitamina B12, cálcio e ferro;
- Previne infecções entéricas;
- Previne o crescimento bacteriano.

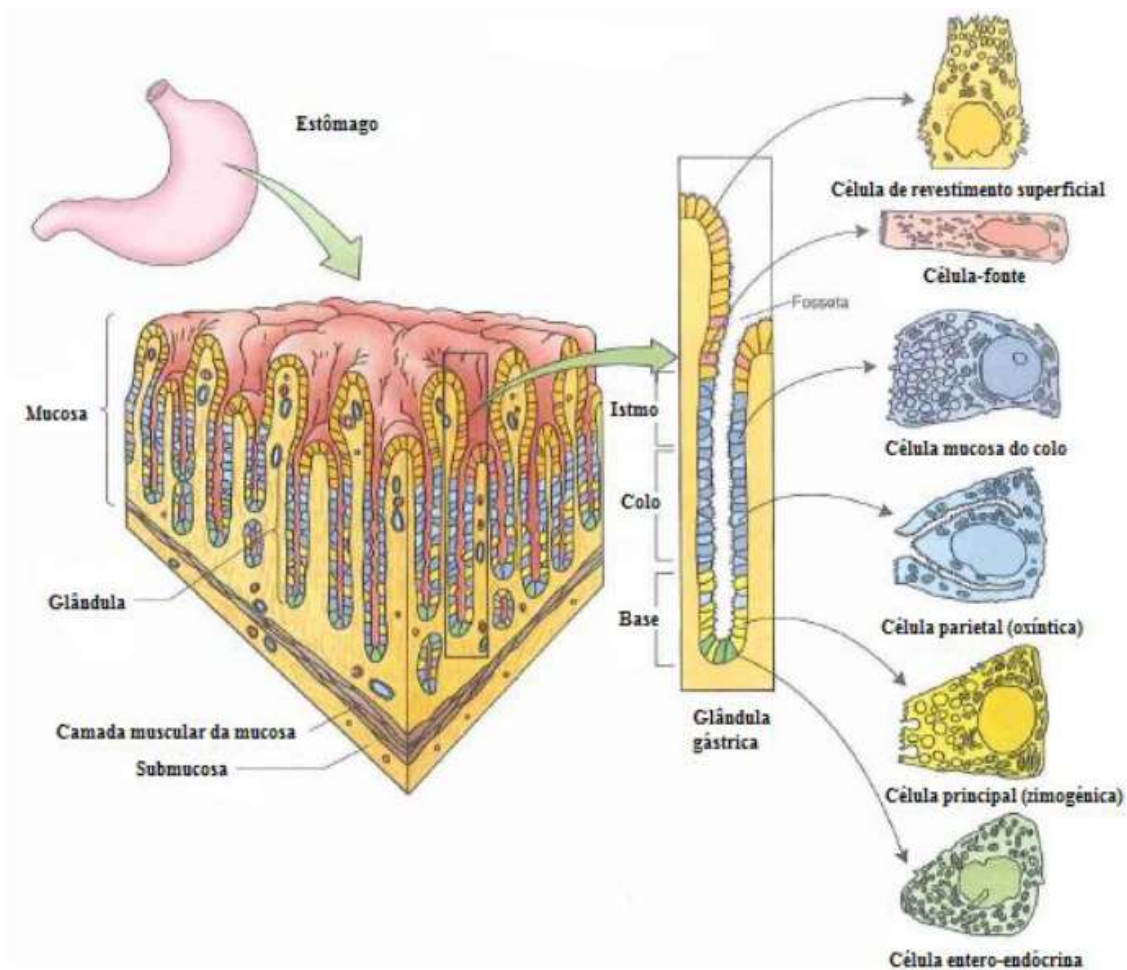


Figura 2:2: Composição celular do corpo gástrico e as suas respectivas glândulas. Adaptado de Gartner [18].

O estômago contém  $1 \times 10^9$  de células parietais, aproximadamente, variando de indivíduo para indivíduo. Estas células estão localizadas na glândula gástrica, sofrendo alterações morfológicas, desde o estado de repouso até ao estado estimulado [19] [17].

A célula parietal possui um extenso sistema de membranas de secreção, que em resposta à estimulação, sofrem uma transformação morfológica notável. Na sua membrana apical encontram-se as vesículas tubulares, que são estruturas que abrigam a bomba  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase, que quando estimuladas transformam-se em pequenos canais. Estes formam microvilosidades alongadas, aumentando a área da superfície da membrana apical até dez vezes mais. Após este estímulo, grande parte da membrana transforma-se novamente em tubovesículas dentro do citoplasma. Este mecanismo desativa a bomba quando o ácido já não é necessário [20].

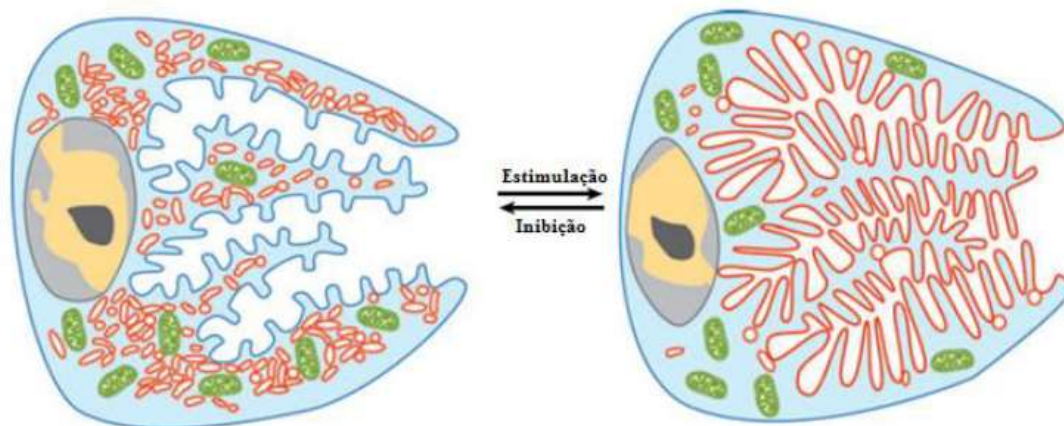


Figura 2.3: Representação morfológica do comportamento da célula parietal durante a estimulação e inibição da secreção ácida. Nas células parietais em repouso (não secretoras de ácido clorídrico), a membrana secretora apresenta-se em forma de tubovesícula. Durante a estimulação, uma grande proporção das tubovesículas é transportada para a superfície apical, formando extensões da membrana. Adaptado de Forte, [20].

Na ausência de estímulo, a  $H^+/K^+$ -ATPase, a bomba de prótons responsável pela etapa final do processo de secreção ácida, permanece inativa. Na presença de estímulo, esta bomba migra para a membrana plasmática apical, expondo o lúmen gástrico a um amplo número de bombas. A secreção de ácidos durante a digestão é um processo que requer energia, que provem do trifosfato de adenosina (ATP). Quando a célula parietal bombeia  $H^+$ , este é trocado por íons potássio ( $K^+$ ). Este transporte é feito pela  $H^+/K^+$ -ATPase, e é chamado de bomba de prótons gástrica, sendo a etapa final da secreção ácida e o alvo terapêutico para os IBPs. [19] [20].

### 3. Bomba de prótons

A etapa final da secreção ácida consiste na indução da secreção de ácido no lúmen do estômago, com o auxílio da bomba de prótons gástrica  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase.

#### 3.1. Definição e Mecanismo de Ação

A bomba  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase é um heterodímero constituído por uma subunidade alfa ( $\alpha$ ) e uma subunidade beta ( $\beta$ ) (Figura 3:1). A subunidade  $\alpha$  possui 10 segmentos de membrana e contém cerca de 1035 aminoácidos; a subunidade  $\beta$  apenas possui 1 segmento de membrana com 290 aminoácidos. Nesse sentido, a subunidade  $\alpha$  é

responsável pela troca de íons entre o citoplasma da célula parietal e o lúmen do estômago e a subunidade  $\beta$  funciona como suporte da  $\alpha$ . Esta é responsável pela sua estabilização, contribuindo para a manutenção da bomba [21].

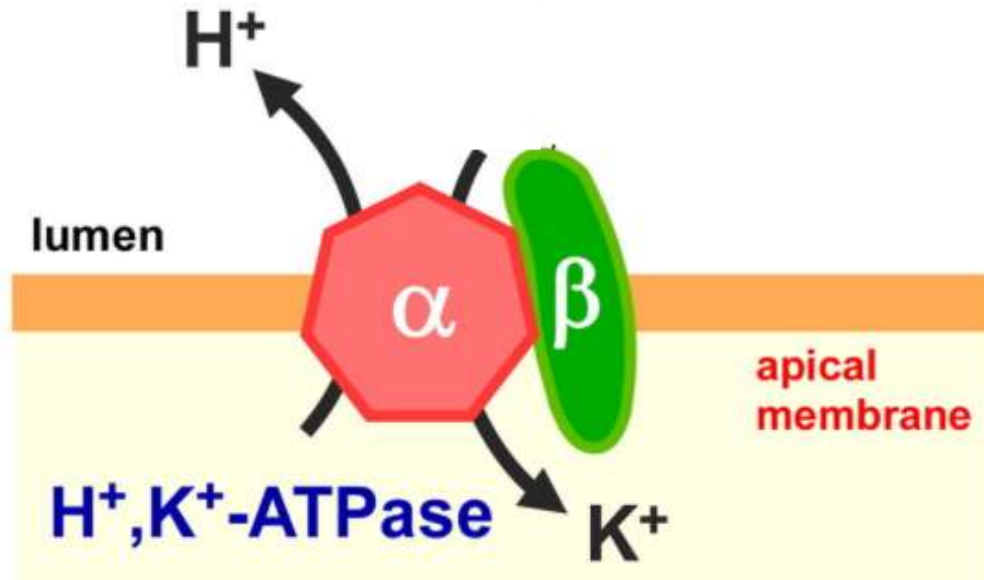


Figura 3:1: Representação esquemática das subunidades da bomba  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase. Adaptado de Fuji, [21].

O estômago é o único órgão do corpo humano que expressa níveis significativos de proteínas das duas subunidades da bomba. Por esse motivo, a bomba  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase é o principal alvo dos fármacos utilizados no tratamento de doenças relacionadas com o excesso de ácido no estômago [22].

A bomba de prótons pode estar no estado ativo ou em repouso, apresentando localizações diferentes na célula parietal de acordo com estes dois estados (Figura 3.2). Quando está em repouso, ou seja, não há produção de ácido, a bomba  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase está acoplada às vesículas tubulares no citoplasma da célula. Quando está no estado ativo, a bomba desloca-se para as microvilosidades dos canalículos. É devido à existência de um suporte adequado de potássio nos canalículos que a ativação da bomba acontece, pois as vesículas tubulares não são permeáveis ao potássio [23]. No estado ativo, a célula parietal sofre uma mudança na morfologia devido à expansão dos canalículos secretores que por sua vez são causados pela migração da bomba e dos seus canais de potássio e cloro [19].

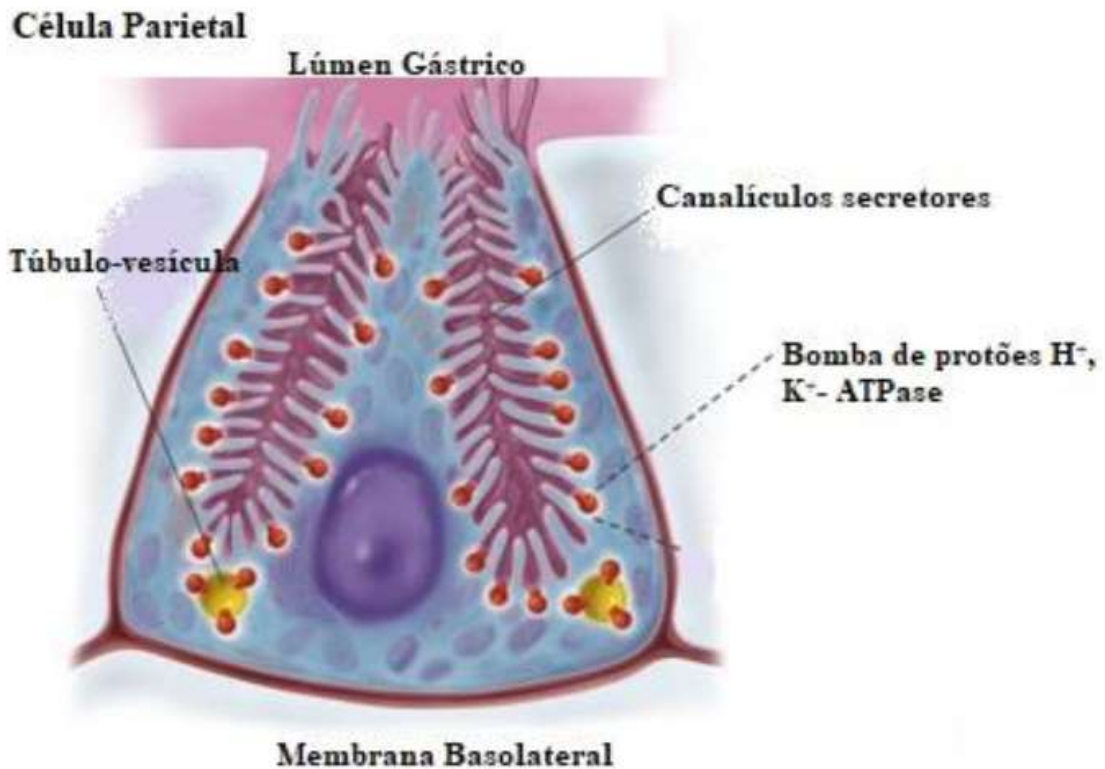


Figura 3.2: Localização da bomba de prótons está dependente do seu estado: ativo (encontra-se nas microvilosidades dos canalículos secretores) e repouso (encontra-se acoplado às túbulo-vesículas). Adaptado de Otake [23].

Quanto ao seu mecanismo de ação, a bomba de prótons H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase catalisa a troca de iões H<sup>+</sup>, que estão no citoplasma da célula parietal, pelos iões K<sup>+</sup>, que por sua vez encontram-se nos canalículos secretores. A bomba usa a energia da hidrólise de ATP para fazer esta troca, ou seja, quando o ATP perde um fosfato e é convertido a ADP, os iões K<sup>+</sup> deslocam-se para o citoplasma da célula parietal. Quando a sua subunidade  $\alpha$  sofre uma fosforilação, os iões H<sup>+</sup> são transportados para os canalículos contra um gradiente de concentração [19, 23].

Devido a este movimento de iões H<sup>+</sup>, os iões HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (bicarbonato), que resultam da dissociação do ácido carbónico (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), deslocam-se para fora do citoplasma da célula parietal através de uma molécula de permuta, a favor do gradiente de concentração. Esta molécula de permuta usa a energia resultante do movimento dos iões bicarbonato para a entrada dos iões cloro para o citoplasma. Os iões cloro, por sua vez, deslocam-se para as microvilosidades dos canalículos secretores, juntamente com os iões H<sup>+</sup>. Este movimento de iões forma o ácido clorídrico, responsável pelo pH no lúmen do estômago

[23]. O estado de repouso ocorre quando a secreção de ácido clorídrico cessa e a célula parietal prepara-se para a próxima estimulação. O processo de secreção de ácido clorídrico é, por isso, um ciclo entre estados ativo e repouso [19].

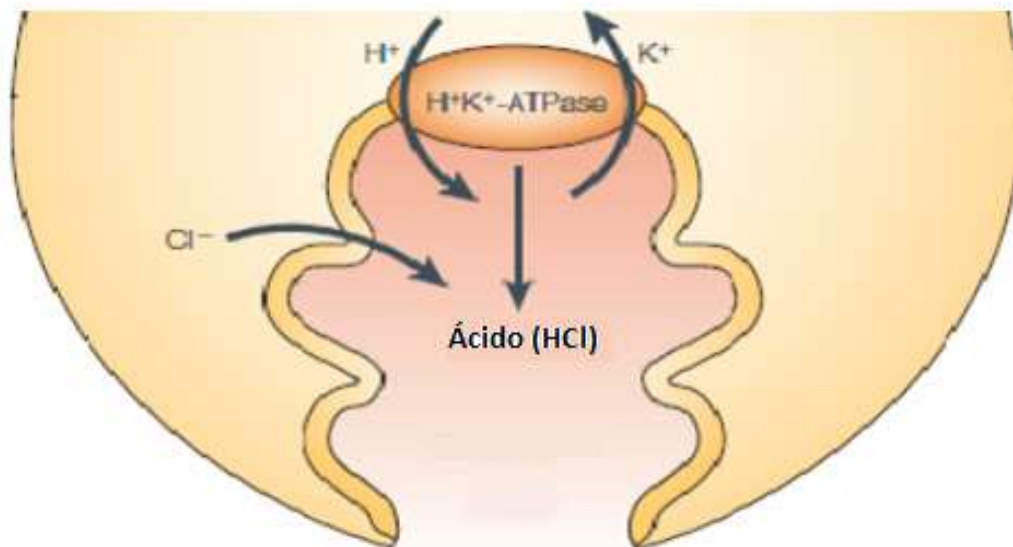


Figura 3.3: Representação esquemática do mecanismo da bomba de prótons  $H^+/K^+-ATPase$  e secreção de ácido gástrico. Adaptado de Olbe [28].

### 3.2. Inibidores da Bomba de prótons

Os IBPs são classificados quanto à sua estrutura em dois grupos:

- Benzimidazóis: incluem esomeprazol, omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, dexlansoprazol e o rabeprazol
- Imidazopiridinas: tenatropazol.

O omeprazol foi o primeiro IBP a ser usado em contexto clínico, mas todos os medicamentos referidos anteriormente podem atuar ao nível da inibição completa da secreção ácida, tendo uma ação duradora. Devido à sua função na proteção contra o ácido no lúmen gástrico, estes medicamentos podem ser tomados por via oral, provocando a libertação tardia do princípio ativo, o que impede a sua degradação [24].

Os IBPs são medicamentos usados mundialmente, seja em contexto ambulatorio, internamento ou hospitalar. Após uma análise de mercado, concluiu-se que o omeprazol e o pantoprazol são os dois medicamentos mais vendidos a nível mundial na última década [26].

Em Portugal, os IBPs mais comercializados são o omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol e esomeprazol [26]. Apesar de todos atuarem de forma semelhante inibindo a secreção ativa de ácido, existem algumas diferenças nas suas propriedades farmacocinéticas e do metabolismo [25].

Os IBP são derivados de benzimidazol, verificando-se a sua aglomeração nos espaços acídicos da célula parietal. Nesse espaço, os IBPs passam por uma conversão catalisada pelo ácido aí presente para uma espécie reativa, a intermediária sulfenamida, que são cátions permanentes. A espécie reativa interage com a superfície externa da  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase, resultando na formação da ligação dissulfeto com a cisteína 813 localizada dentro da subunidade alfa da enzima; este é o resíduo que está envolvido no transporte de iões de hidrogénio. Essa inibição covalente da enzima resulta numa inibição específica e duradoura da secreção de ácido gástrico. Na Figura 3:4 é possível observar o mecanismo de ação dos IBPs (derivados de benzimidazol), neste caso, o de omeprazol [27, 28].

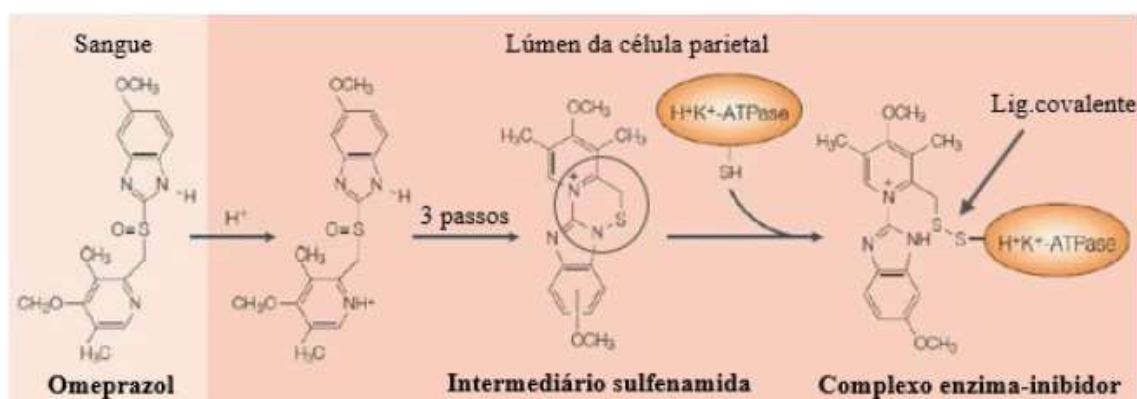


Figura 3:4: O mecanismo de ação dos IBPs (derivados de benzimidazol), neste caso, o de omeprazol. Adaptado de Olbe [28].

Os anéis aromáticos e a cadeia  $CH_2SO$  são cruciais para o funcionamento dos IBP, visto que determinam a velocidade de conversão à sua forma ativa e na sua diminuição de toxicidade [27]. A Figura 3.5 mostra a estrutura química dos cinco IBPs mais comercializados em Portugal, sendo que todas as moléculas têm a estrutura base ( $\alpha$ -

piridilmetilsulfinilbenzimidazol) diferindo apenas na natureza dos substituintes sobrepostos pelos anéis de piridina e benzimidazol [29]. Apesar da sua estrutura semelhante, os IBPs diferem no seu pKa, biodisponibilidade, níveis plasmáticos de pico e via de excreção [30].

Os IBP são mais eficazes quando a célula parietal é estimulada a secretar ácido, uma relação que tem implicações clínicas importantes no momento da administração. Como a quantidade de  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase presente na célula parietal é maior após um jejum prolongado, os IBPs devem ser administrados antes da primeira refeição do dia. Na maioria dos indivíduos, a dosagem de uma vez ao dia é suficiente para produzir o nível desejado de inibição de ácido, e uma segunda dose, que ocasionalmente é necessária, deve ser administrada antes da refeição da noite [31].

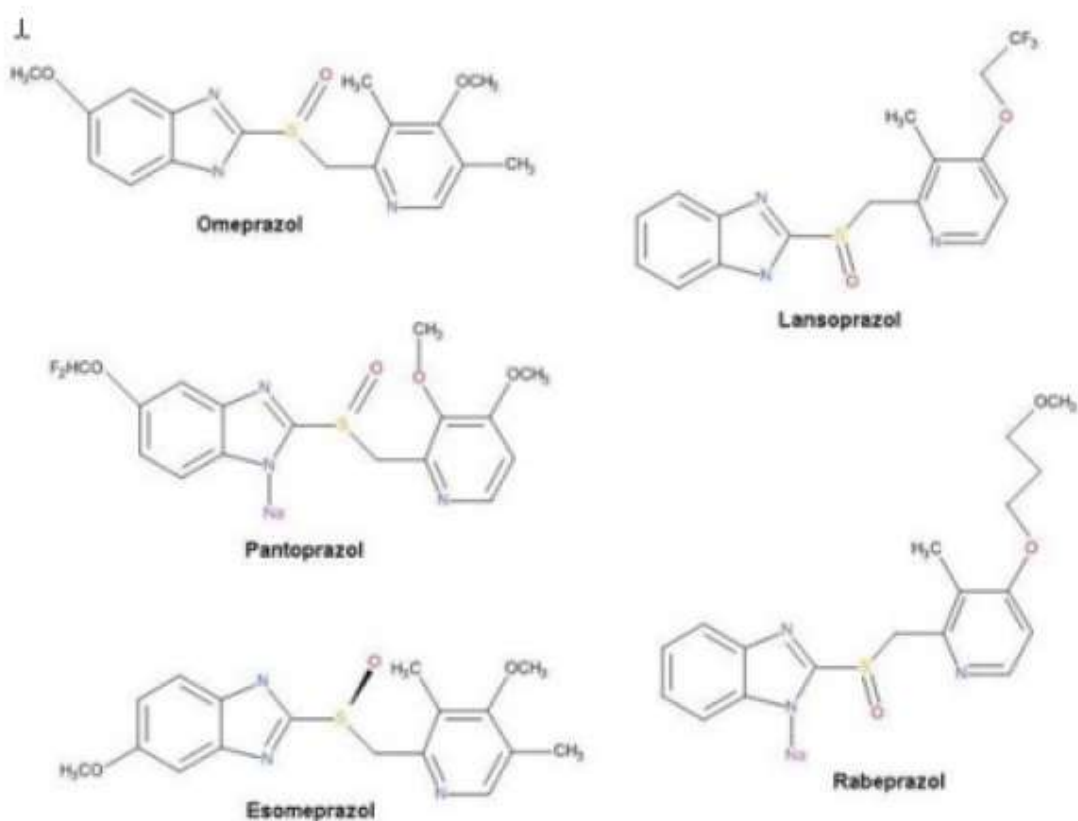


Figura 3.5: Estrutura química dos IBPs mais comercializados em Portugal. Adaptado de Braga [29].

A dosagem de IBPs uma vez ao dia durante cinco dias inibe a produção máxima de ácido gástrico em aproximadamente 66%. Como os IBPs inibem apenas a enzima presente na membrana canalicular, a redução da secreção de ácido gástrico ocorre logo após uma dose inicial. Conforme a enzima inativa é recrutada para o canalículo secretor, a secreção de ácido será retomada, embora em um nível reduzido. Após a segunda dose ser administrada no dia seguinte, mais  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase será inibida, e após a terceira dose, o mesmo acontecerá. Assim, o uso ocasional de um IBPs tomado numa base "conforme necessário" não fornece de forma confiável a inibição de ácido adequada e não produz uma resposta clínica consistente ou satisfatória (em contraste com os antagonistas  $H_2$ , que têm um início de ação mais rápido) [32] [36].

### 3.3. Metabolismo

Os IBPs são metabolizados por meio das enzimas hepáticas do citocromo P450 (CYP450), destacando-se o CYP2C19 num papel dominante. No entanto, o domínio do CYP2C19 sobre outras vias metabólicas varia significativamente entre os IBPs. A atividade do CYP2C19 também é determinada, até certo ponto, por polimorfismos genéticos, retardando o metabolismo dos IBPs [33, 34].

Um estudo examinou o efeito do metabolismo variável do omeprazol ao usar este agente para tratar *H. pylori* em 62 pacientes japoneses. Enquanto a erradicação foi alcançada em todos os indivíduos homocigotos para uma mutação CYP2C19 (isto é, metabolizadores lentos), o tratamento bem-sucedido foi alcançado em apenas 60% dos heterocigotos [33]. Num outro estudo que avaliou a eficácia do lansoprazol no tratamento de 65 pacientes com doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), metabolizadores lentos (ou seja, os indivíduos homocigóticos) eram muito mais propensos a serem assintomáticos em comparação com heterocigotos [35].

Outros estudos referem que os IBPs inibem de forma não competitiva e irreversível a ATPase de  $H^+$  e  $K^+$  das células parietais do estômago, ou seja, estes agentes inibem a bomba de prótons dependente da  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase, que por sua vez, controla a secreção de íons hidrogénio das células parietais para os canais secretores. [31].

### 3.4. Utilização de IBPs

Os IBPs  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase, tal como o próprio nome indica, inibem o funcionamento desta bomba ao ligarem-se a esta, impedindo a libertação do ácido [36]. Tal como já foi referido anteriormente, os IBPs são usados principalmente nas seguintes situações clínicas: úlcera péptica, doenças do refluxo gástrico, Síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) e erradicação da infeção por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [29].

#### 3.4.1. Úlcera péptica

A úlcera péptica é um defeito na parede gástrica ou duodenal que se estende através da mucosa muscular até as camadas mais profundas da parede. A maioria dos pacientes com úlceras pépticas fazem terapia com IBPs para facilitar a cicatrização da úlcera [37].

A infeção gástrica pela bactéria *Helicobacter pylori* é a causa principal desta doença, sendo identificada em mais de 90% dos pacientes. A bactéria penetra a barreira protetora e coloniza os tecidos mais profundos da mucosa, libertando uma toxina que ativa uma resposta inflamatória e aumenta a secreção ácida. Desta forma, ocorre a ulceração. [39]. Quanto à transmissão da bactéria, ocorre de indivíduo para indivíduo, por via oral ou via fecal-oral (contacto com fezes infetadas) [47].

Outra causa bastante comum para esta doença é a utilização crónica de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs). Estes inibem a enzima COX-1 que é responsável pela produção das prostaglandinas gastroprotetoras, e que conseqüentemente causa uma lesão na mucosa. [29].

Os fatores de risco para esta doença incluem o consumo de álcool e tabaco, histórico familiar e obesidade. Os sintomas mais comuns são vómitos, náuseas ou perda de apetite e de peso [38].

Segundo as normas da Direcção-Geral de Saúde, o tratamento da úlcera péptica consiste na toma de um dos seguintes IBPs, nas seguintes dosagens: omeprazol (20 a 40 mg por dia), lansoprazol (30 mg por dia), pantoprazol (40 a 80 mg por dia), esomeprazol (40 mg por dia), rabeprazol (20 mg por dia) [40].

### 3.4.2. Doenças do refluxo gastroesofágico (DRGE)

Estas doenças têm a prevalência na população adulta ocidental, sendo a doença crónica mais comum do trato digestivo superior. Os fatores de risco são a obesidade, consumo de tabaco e álcool e idade avançada [41]

As DRGE são doenças crónicas que se desenvolvem quando o refluxo do conteúdo gástrico causa complicações. A passagem do conteúdo gástrico para o esófago (refluxo gastroesofágico) é um processo fisiológico normal. A maioria dos episódios é breve e não causa sintomas, lesão esofágica ou outras complicações. O refluxo gastroesofágico torna-se uma doença quando causa danos macroscópicos ao esófago [31].

Os principais sinais e sintomas estão distribuídos por quatro categorias: típicos, de alarme, atípicos e outros sintomas, como podemos ver na Quadro 3.1 [40].

Quadro 3.1: Sinais e sintomas na DGRE. [40].

<b>Típicos</b>	<b>Alarme</b>	<b>Atípicos</b>	<b>Outros sintomas</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Pirose</li><li>• Regurgitação ácida</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Disfagia</li><li>• Odinofagia</li><li>• Emagrecimento</li><li>• Anemia</li><li>• Hemorragia Digestiva</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dor torácica não cardíaca</li><li>• Manifestações pulmonares ou orais</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Náuseas</li></ul>

A regurgitação ácida (percepção de movimento do conteúdo gástrico para a faringe ou boca) é o sintoma mais comum. Devido à sua severidade, os doentes que sofrem desta patologia são doentes crónicos e têm uma redução na sua qualidade de vida. A terapia

consiste em reduzir os sintomas e estabilizar as lesões, prevenindo complicações futuras [43].

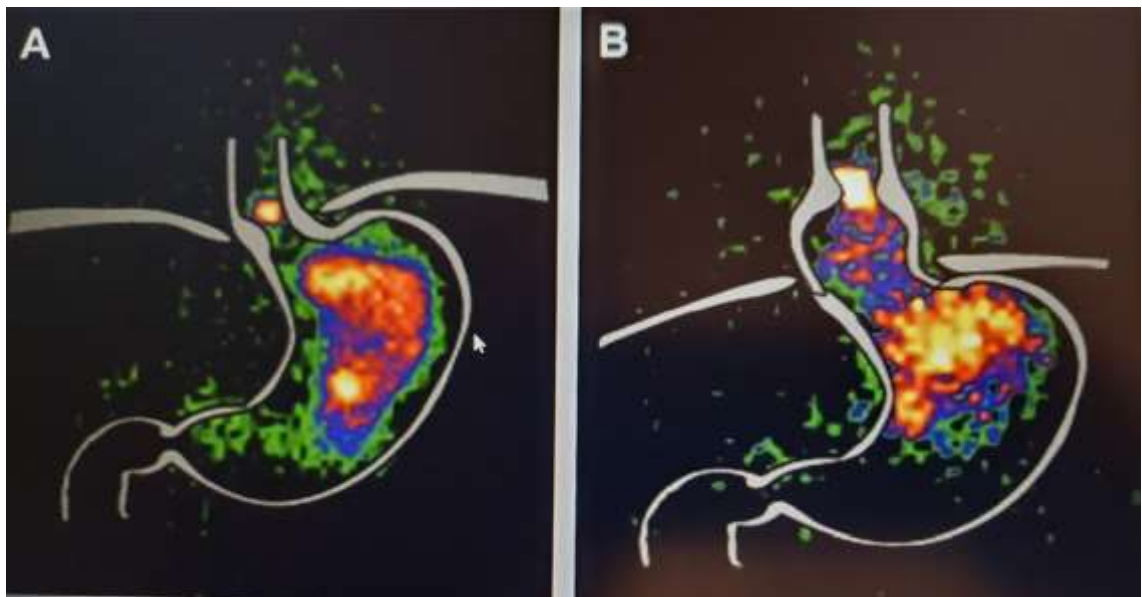


Figura 3.6: Estômago de um indivíduo saudável e estômago de um indivíduo com DRGE. Adaptado de Boekxstaens [42].

Para o tratamento para DRGE, segundo as normas da Direcção-Geral de Saúde (DGS), o paciente deve tomar um dos seguintes IBPs, nas seguintes dosagens: omeprazol (10 a 40 mg por dia), lansoprazol (15 a 30 mg por dia), pantoprazol (20 mg por dia), esomeprazol (20 a 80 mg por dia), rabeprazol (10 a 20 mg por dia) [40].

### 3.4.3. Síndrome de Zollinger-Ellison (SZE)

O Síndrome de *Zollinger-Ellison* (SZE) é um distúrbio raro (com uma incidência menor que 1% [44]), endócrino, onde o estômago produz ácido gástrico em excesso. É geralmente causado por um tumor (gastrinoma), o que resulta na hiperestimulação da  $H^+/K^+$ -ATPase das células parietais e na libertação prolongada de ácido clorídrico. Pode ainda haver formação de úlceras pépticas [14]. As úlceras podem aparecer não só no estômago, como também no duodeno ou noutros locais do intestino. Outros sintomas muito comuns são dor abdominal, diarreia e hematémeses. Pode também ocorrer obstrução intestinal e hemorragias que podem ser fatais. Em cerca de 25% a 40% das pessoas, a diarreia originada da produção excessiva de ácido é o primeiro sintoma [45].

O diagnóstico é feito através de análises ao sangue e exames de diagnóstico por imagem. Quando o utente apresenta úlceras pépticas frequentes e tem altas concentrações

de gastrina nos exames, o médico pode requerer técnicas de imagem para tentar localizar o tumor: tomografia computadorizada (TC), cintilografia, ultrassonografia endoscópica, tomografia por emissão (PET) e arteriografia [46].

Segundo as normas da DGS, para o tratamento desta síndrome, deve ser tomado um dos seguintes IBPs, nas seguintes dosagens: omeprazol (60 mg por dia), lansoprazol (60 mg a 90 mg por dia), pantoprazol (80 mg por dia), esomeprazol (40 a 80 mg por dia), rabeprazol (60 mg por dia) [40].

#### 3.4.4. Erradicação da infecção por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)

A bactéria *H. pylori* é uma bactéria gram-negativo, que causa infecções crônicas no estômago. Causa atrofia gástrica e diminuição da produção de ácido clorídrico [29]. O microrganismo pode estar presente em fezes, saliva e placa, sugerindo transmissão oral-oral ou fecal-oral. As infecções tendem a ser mais frequentes em países em desenvolvimento [47].

A bactéria *H. pylori* produz a enzima urease, que promove a hidrólise da ureia presente em condições fisiológicas no suco gástrico, levando a produção de amoníaco e consequentemente, vai neutralizar a acidez estomacal para permitir a sua colonização e sobrevivência. A infecção por *H. pylori* está associada ao adenocarcinoma do tipo intestinal de corpo e antro gástricos associado à mucosa (MALT), um tumor das células B [48].

Quando a infecção é predominantemente antral, esta causa o aumento da produção de gastrina e pode ainda causar úlceras pré-pilóricas e duodenais. Quando a infecção está predominantemente no corpo gástrico, esta causa atrofia gástrica e diminuição da produção de ácido clorídrico, possivelmente por meio do aumento da produção local de interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ). Doentes com infecção predominante no corpo têm predisposição a úlcera gástrica e adenocarcinoma gástrico. Alguns utentes apresentam infecção tanto do antro quanto do corpo e outros podem até ser assintomáticos [49].

O tratamento envolve geralmente antibióticos associados a um IBP e em utentes com complicações, os microrganismos devem ser urgentemente erradicados. A erradicação de *H. pylori* requer terapia com vários fármacos, como antibióticos associados a supressores de ácido [38]. O regime terapêutico a ser seguido como 1ª linha na

erradicação da infeção consiste na associação entre um medicamento IBP e um antibiótico como a claritromicina, amoxicilina ou metronidazol. Este tratamento dura 7 dias e é o mais comum a ser feito, visto que a população portuguesa apresenta uma baixa taxa de resistência à claritromicina. Quando há resistência ou a 1ª linha terapêutica não é bem-sucedida, a 2ª linha terapêutica é a mais indicada. Apesar do tratamento inicial estabelecido dever ter uma duração de 7 dias, o prolongamento da terapêutica até aos 14 dias parece ter um ligeiro efeito clínico benéfico (

Quadro 3:2) [50].

Quadro 3:2: Regime terapêutico para o tratamento da infeção por *H. Pylori*. Adaptado de [50].

<b>1ª linha</b>	<b>2ª linha</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• IBP, Claritromicina (250 -500mg) e Amoxicilina 1g</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IBP, Subcitrato de bismuto 120mg, Metronidazol 500mg e Tetraciclina 500mg</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• IBP, Claritromicina e Metronidazol 500mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IBP, Metronidazol ou Tinidazol, Amoxicilina 1g (ou Tetraciclina 500mg).</li> </ul>
7 dias	7-14 dias

Segundo a literatura, existem vários critérios clínicos para a utilização de IBPs no tratamento de patologias. Quanto ao tratamento limitado, ou seja, a curto prazo, este consiste num regime de quatro a oito semanas nas seguintes situações [51]:

- Úlceras pépticas;
- Esofagite de refluxo;
- DRGE sintomática;
- Erradicação da infeção por *H. pylori*

Quanto ao tratamento de longo prazo, ou seja, mais de oito semanas, este é indicado para as seguintes situações [11]:

- Estados graves de DRGE;
- Estados graves de SZE.

Antes de iniciar a terapêutica à base de IBPs no doente com sintomas dispépticos, o médico deve optar numa primeira fase, pelas alterações do estilo de vida do doente, tais como [11] [52]:

- Evitar uma alimentação à base de alimentos gordurosos, fritos e condimentados;
- Evitar a ingestão de bebidas alcoólicas e gaseificadas;
- Evitar o consumo de café, chocolate e citrinos;
- Evitar certos comportamentos, como excesso de peso ou refeições volumosas antes de deitar;
- Evitar o uso de roupa apertada;
- Evitar o consumo de medicação que predisponha para o desencadeamento de dispepsia, nomeadamente, anti-colinérgicos, ácido acetilsalicílico, corticosteroides, dopaminérgicos, bifosfonatos e bloqueadores dos canais de cálcio.

Segundo as normas da DGS, para o tratamento desta infeção, o doente terá que tomar um IBP, duas vezes por dia, juntamente com amoxicilina – (1g, duas vezes por dia) e claritromicina (500 mg, duas vezes por dia). Para doentes alérgicos às penicilinas, a amoxicilina é substituída por metronidazol (500 mg, duas vezes ao dia) [53].

### **3.5. Interações com outros fármacos e testes laboratoriais**

Interações medicamentosas clinicamente importantes com inibidores da bomba de IBPs são raras. No entanto, o metabolismo do IBPs por meio das enzimas hepáticas do citocromo P450 pode levar a interações medicamentosas específicas em alguns indivíduos. A presença de uma mutação do gene CYP2C19 resulta em níveis mais elevados de IBPs nos portadores da mutação. No entanto, se essa via metabólica ficar saturada, a isoenzima pode-se tornar um alvo principal para interações com muitos medicamentos, incluindo varfarina, diazepam, clopidogrel e fenitoína [34].

Algumas outras interações medicamentosas importantes com IBPs incluem:

- **Clopidogrel** - Alguns dados sugerem diminuição da ativação do clopidogrel quando usado em conjunto com omeprazol devido ao metabolismo compartilhado mediado pelo citocromo P450 hepático [54].
- **Inibidores da protease do HIV** - os IBPs podem diminuir a absorção de certos inibidores da protease do HIV. Os IBPs são contra-indicados em utentes em tratamento com rilpivirina [55].
- **Metotrexato** - a administração de IBPs com metotrexato em altas doses parece estar correlacionada com a eliminação retardada do metotrexato e pode potencialmente levar à toxicidade do metotrexato se não monitorizado de forma adequada [56].

Apesar de eficazes, os IBPs podem causar vários efeitos secundários como dor abdominal, cefaleias, náuseas, vômitos, entre outros. Alguns estudos têm apontado também como efeito adverso da administração destes medicamentos, a má absorção de alguns fármacos, administrados juntamente com IBPs [36]. Alguns destes fármacos incluem: cetoconazol, itraconazol, atazanavir, nifedipina e digoxina.

Os IBPs como o omeprazol, rabeprazol, pantoprazol e lansoprazol, são fármacos metabolizados pelo CYP450, e irão interagir com fármacos que são metabolizados pelas mesmas vias metabólicas. Exemplos destes são o diazepam e os antagonistas da vitamina K, que são metabolizados pela isoenzima CYP2C19. Por partilharem a mesma via de metabolização, leva a uma inevitável diminuição do metabolismo e exposição sistémica a estes fármacos. Para além disto, a absorção pH-dependente de certas substâncias ativas pode ser afetada, devido à acidez intragástrica poder diminuir ou aumentar a absorção. Exemplos deste caso são o cetoconazol e o itraconazol [57].

Para os utentes sob o efeito da terapêutica com IBPs durante muito tempo, são necessários testes laboratoriais para monitorizar a resposta destes ao efeito da medicação e para certificar o bem-estar. Os testes laboratoriais mais comuns são:

- **Magnésio**: é necessário quantificar os níveis de magnésio no sangue antes de iniciar uma medicação com IBPs em utentes sujeitos a tratamento de

longa duração (mais do que 1 ano) ou em utentes que tomam IBPs e outros medicamentos associados à hipomagnesemia (por exemplo, diuréticos). Além disso, é necessário dosear os níveis de magnésio periodicamente, enquanto estão a utilizar a medicação. A frequência dos testes é baseada no historial clínico e na presença de sintomas de hipomagnesemia. Por exemplo, em pacientes com história de arritmias, monitorizam-se os níveis de magnésio a cada seis meses [58].

- **Vitamina B12:** também é necessário dosear anualmente os níveis de vitamina B12 em utentes que utilizam IBPs mais do que um ano [59].

### 3.6. Efeitos secundários da terapia de Inibidores de bomba de protões a longo prazo

Apesar de serem muito usados, os IBPs podem causar vários efeitos secundários, tal como é apresentado na Figura 3:7 [60, 61].



Figura 3:7: Efeitos secundários mais comuns resultantes da administração de IBPs [60, 61].

Outros efeitos associados a tratamento de longa duração com IBPs são: redução de absorção de vitaminas e minerais (Vitamina B12, magnésio ou ferro), anemia, risco de

osteoporose e fraturas, risco cardiovascular, lesão renal aguda, doença renal, colite microscópica ou miopatias [62].

O elevado consumo de IBP e a sua terapêutica a longo prazo tem sido também associados a efeitos prolongados da supressão ácida, como por exemplo a hipocloridria. A hipocloridria é uma doença caracterizada pela diminuição da produção de ácido clorídrico no estômago, e conseqüentemente o pH estomacal fica mais alto. Isto leva ao aparecimento de alguns sintomas como náuseas, distensão abdominal, eructação, desconforto abdominal e deficiências nutricionais [25]. Para os pacientes que fazem a terapia de IBP ao mesmo tempo que clopidogrel, o uso prolongado também pode trazer graves conseqüências. O clopidogrel é um fármaco metabolizado pela CYP2C19, cuja principal função é evitar a agregação plaquetária. Os IBPs atuam na mesma via, podendo inibir a atividade do mesmo, comprometendo a sua eficácia e possibilitando o risco de produção de coágulos ou mesmo de ataque cardíaco [58].

O uso prolongado de IBPs também contribui para outras complicações. A inibição da secreção ácida facilita a entrada de vários microorganismos, visto que a acidez gástrica funciona como barreira fisiológica ao proteger contra a colonização do trato gastrointestinal. Os microorganismos que provocam as infecções mais frequentes são a *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella* e *Clostridium difficile* [63]. As fraturas também são uma preocupação visto que estudos têm apontado para um aumento moderado de fraturas do punho, anca ou coluna vertebral em idosos que tomam IBPs [64]. Outros estudos afirmam que a hipocloridria está relacionada com o decréscimo da absorção de vitamina B12, magnésio, cálcio, ferro e vitamina C [25]. Existem também estudos que associam o tratamento com IBP a insuficiência renal aguda e crônica [65].

Outros efeitos secundários abordados neste trabalho também incluem a hipergastrinemia, demência, lúpus e a pneumonia. Apesar dos IBP estarem relacionados com vários efeitos secundários, a sua relevância clínica não está totalmente esclarecida pois, muitas investigações e estudos são apenas observacionais e com uma população-alvo limitada [66].

### 3.6.1. Hipergastrinemia

Os IBPs inibem a bomba de prótons, contudo não inibem a liberação de gastrina pelas células G. Isto resulta no aumento dos níveis séricos de gastrina pós-prandial e basal, que vão aumentando à medida que a terapia com IBPs continua. Este efeito provoca hipergastrinemia ou Síndrome de Zollinger-Ellison [14].

O doseamento da gastrina no sangue deve realizar-se em jejum e em qualquer paciente com suspeita de hipergastrinemia. Um valor de gastrina maior que dez vezes em relação ao limite superior normal (1000 pg / mL) é diagnóstico de hipergastrinemia no utente. Níveis mais altos são mais prováveis quando existem tumores pancreáticos, tumor de tamanho maior e doença metastática [67]. A medição do pH gástrico também é importante para excluir hipergastrinemia secundária. Nestes casos, o nível de gastrina sérica pode exceder 1000 pg / mL, mas o pH gástrico tem que ser maior que 2 [68].

Aproximadamente dois terços dos utentes com hipergastrinemia têm concentrações de gastrina no soro menores que dez vezes o limite superior do normal (entre 110 e 1000 pg / mL). Este grau de hipergastrinemia é inespecífico e também pode estar presente em utentes com secreção ácida gástrica aumentada. Os utentes que recebem IBPs geralmente apresentam níveis elevados de gastrina sérica. Os níveis de gastrina sérica em jejum podem variar e níveis elevados devem ser verificados novamente [69].

Outras situações que podem ocorrer na presença de hipergastrinemia são: a hipertrofia das células parietais, hiperplasia, dilatações glandulares, aumento da massa da célula parietal, e estimulação indireta das células enterocromafins para libertar histamina. Todos estes fatores também contribuem para um aumento de níveis de gastrina no soro [70].

A hipergastrinemia contribui para uma maior produção de ácido gástrico que em princípio será controlada no decorrer da terapêutica. Após a suspensão do fármaco, este fenómeno pode retomar, dando-se assim o chamado efeito *rebound* da hipersecreção ácida das células parietais. Normalmente, ocorre com a suspensão abrupta do IBP após oito semanas de ingestão contínua [71].

A hipergastrinemia também leva à estimulação da hiperplasia das células enterocromafins, que conseqüentemente pode gerar tumores gástricos. Alguns estudos demonstraram tal efeito em ratos, no entanto, as observações não são generalizáveis para espécies com fisiologia mais análoga aos humanos [72]. Embora os pacientes tratados com

omeprazol por até 11 anos tenham mostrado alguma hiperplasia celular semelhante à enterocromafina, nenhuma displasia ou alterações neoplásicas foram observadas. O risco aumentado de cancro de cólon devido à hipergastrinemia também não foi estabelecido [73].

### 3.6.2. Alterações na absorção de minerais e vitaminas

#### 3.6.2.1. Hipomagnesemia

A hipomagnesemia caracteriza-se pela baixa concentração plasmática de magnésio no soro, geralmente com valores inferiores a 1,8 mg/dL. As causas incluem ingestão inadequada de magnésio ou dificuldades na sua absorção. Os sintomas incluem letargia, tremor, tetania, convulsões e arritmias, no entanto, podem passar despercebidos e não serem associados à hipomagnesemia [74].

A maioria dos casos de hipomagnesemia foram observados após tratamentos prolongados com IBPs (tratamentos com duração superior a um ano). Outros casos manifestaram-se 3 meses após o início da terapia. Num outro estudo observacional também se concluiu que há um risco significativo de desenvolver hipomagnesemia após a toma de IBPs [75].

Os IBPs podem causar hipomagnesemia devido à absorção intestinal reduzida. Uma análise de 9 estudos observacionais que incluíram um total de 109.798 pacientes descobriu que aqueles que tomaram um IBP tinham um risco significativamente maior de desenvolver hipomagnesemia em comparação com aqueles que não tomaram este tipo de medicamento [76]. As manifestações clínicas de hipomagnesemia incluem excitabilidade neuromuscular (por exemplo, tremor, tetania, convulsões), fraqueza e apatia. O risco de hipomagnesemia parece ser principalmente em utentes que tomam IBP por longo prazo (geralmente mais de um ano), mas foram relatados casos dentro de um ano após o início da terapia com IBP [77, 78]. Esse risco potencial levou a recomendações para monitorizar os níveis de magnésio em soro de pacientes com alto risco de hipomagnesemia [79].

A prevalência exata entre o uso prolongado de IBPs e a hipomagnesemia não está bem estabelecida. Num estudo de 15 anos (entre 1997 e 2012), apenas 1% dos pacientes apresentou baixa concentração de magnésio. No entanto, alguns pacientes avaliados também apresentavam outros fatores que podem influenciar no estudo (alguns pacientes

apresentavam insuficiência renal ou tomavam diuréticos). Em idosos e pacientes do sexo masculino, o risco desta doença foi maior [80]. Num outro estudo em pacientes que tomavam diariamente IBPs e diuréticos, observou-se que os diuréticos não afetavam a concentração de magnésio no soro, em comparação com os pacientes a fazer apenas IBPs [81].

Outro fator que ainda não foi completamente compreendido é o mecanismo de absorção intestinal do magnésio e como é que os IBPs reduzem esta absorção. A literatura recente aponta para a inibição do transporte de magnésio paracelular, que está dependente dos canais TRPM6 e TRPM7 [82]. É ainda importante referir que um estudo recente relatou que a descontinuação de IBPs pode resolver a hipomagnesemia [83].

#### *3.6.2.2. Cálcio*

A absorção do cálcio ocorre no intestino delgado, predominantemente no duodeno e jejuno proximal. O cálcio é absorvido sob a forma de carbonato de cálcio, que se liga a proteínas carregadas negativamente e posteriormente, se desloca pela membrana do enterócito através dos canais de cálcio (TRPV6), por transporte ativo. A existência de um ambiente ácido é crucial para a quebra da ligação do cálcio às proteínas e a sua ionização, sugerindo então que um pH gástrico elevado possa ter interferência na sua absorção. A presença de vitamina D tem influência na absorção do cálcio, ou seja, quando existe uma baixa absorção deste, a vitamina D é estimulada, e posteriormente, há uma maior absorção de cálcio ingerido [84].

Embora a hipocloridria possa teoricamente reduzir a absorção de cálcio, o efeito parece ser relevante apenas para a absorção de cálcio insolúvel em água (por exemplo, carbonato de cálcio) [85]. A absorção de sais de cálcio solúveis em água ou cálcio em produtos lácteos não é afetada pela hipocloridria induzida por IBP. Quando a suplementação de cálcio é necessária em pacientes que tomam IBP, usamos suplementos de cálcio que não requerem ácido para absorção, como o citrato de cálcio [86].

A hipocloridria induzida por IBP pode aumentar a atividade osteoclástica, diminuindo assim a densidade óssea. Embora uma associação entre o uso de IBP e fratura óssea seja plausível, a causalidade não foi ainda estabelecida [87]. No entanto, a FDA exigiu uma revisão das informações de segurança em todos os IBPs sobre um possível

aumento do risco de fraturas do quadril, punho e coluna vertebral com o uso desses medicamentos [86].

### *3.6.2.3. Vitamina B12*

As vitaminas são uma família de compostos orgânicos essenciais para o funcionamento normal do metabolismo. As vitaminas, não podendo ser sintetizadas pelo corpo humano (à exceção da vitamina D), necessitam de ser ingeridas na dieta alimentar, a fim de prevenir doenças [61].

A acidez gástrica é um dos fatores fundamentais para haver uma absorção apropriada de vitamina B<sub>12</sub>. A vitamina B<sub>12</sub> livre liga-se à proteína R (que é segregada pelas células salivares e parietais), formando o complexo B12-proteína-R. Por sua vez, este complexo é transportado para o duodeno, onde é clivado por enzimas pancreáticas. Após a clivagem, o fator intrínseco segregado pelas células parietais na mucosa gástrica liga-se à vitamina B<sub>12</sub>. O fator intrínseco é essencial para a absorção da vitamina B<sub>12</sub>, que ocorre no íleo terminal [88].

A vitamina B<sub>12</sub> está disponível em várias formulações e pode ser administrada por várias vias, incluindo intramuscular, subcutânea profunda, oral ou sublingual. Por administração endovenosa, a dose típica para crianças é de 50 a 100 microgramas uma vez por semana até que a deficiência seja corrigida e depois uma vez por mês ou uma vez a cada dois meses. A dose típica para adultos é de 1000 microgramas por via endovenosa uma vez por semana até que a deficiência seja corrigida e, em seguida, uma vez por mês ou uma vez a cada dois meses. Quanto à toma desta vitamina por via oral em adultos com déficit de absorção de vitamina B<sub>12</sub>, as concentrações de doses orais têm que ser muito altas. A literatura prevê que entre 1000 a 2000 microgramas por dia é eficaz [89].

Vários estudos foram feitos de forma a perceber se efetivamente a supressão ácida provoca um déficit de absorção de vitamina B<sub>12</sub>. Um estudo com cerca de 250 pessoas que tomavam IBPs por mais de seis anos consecutivos e com idades superiores de 65 anos não demonstrou qualquer associação entre o uso destes medicamentos e a baixa absorção de vitamina B<sub>12</sub>. Estes dados sugerem ainda que não é necessário monitorizar os utentes mais idosos que recebem IBPs, nem mesmo após o seu uso prolongado [90].

Ainda relativamente aos utentes mais idosos, os que possuem atrofia gástrica, possivelmente por infeção por *H.pylori*, observou-se que o uso crónico de IBP pode reduzir a concentração no soro de vitamina B<sub>12</sub>. [91].

Outro estudo mais recente também observou uma redução significativa dos níveis de vitamina B<sub>12</sub> durante doze meses em utentes medicados com IBP. Não só a concentração no soro de vitamina B<sub>12</sub> sofreu um decréscimo, como a do ferro, e houve uma maior prevalência de infeções por *H.pylori*. A má absorção desta vitamina e o supercrescimento bacteriano no intestino foram apontadas como as principais causas [92].

Quanto aos IBPs que podem causar este défice de vitamina B<sub>12</sub>, um estudo recente não encontrou diferenças significativas entre os IBPs, pantoprazol, omeprazol e ranitidina, mas todos os utentes sob a terapêutica reportaram baixas concentrações desta vitamina [93].

Apesar da vasta literatura, os resultados parecem ser inconsistentes. Tudo indica que o tratamento de IBP parece ter efeito na absorção de vitamina B<sub>12</sub>, mas serão necessários mais estudos, com um maior número de doentes e mais investigações na faixa etária dos adultos.

#### 3.6.2.4. Ferro

O ferro é um mineral cujo objetivo principal é o transporte de oxigénio na hemoglobina e a remoção do dióxido de carbono. Quando as concentrações de ferro no organismo se tornam baixas que não é possível formar glóbulos vermelhos normais em quantidade suficiente para transportar o oxigénio, surge uma condição conhecida como anemia por deficiência de ferro. Quando os níveis de ferro estão baixos, geralmente ocorrem fadiga, fraqueza e dificuldade em manter a temperatura corporal [94].

A anemia por deficiência de ferro (ou anemia ferropénica (ADF)) é o distúrbio hematológico mais comum do mundo, afetando mais de 2 bilhões de pessoas [95], em países subdesenvolvidos, e também na América do Norte e na Europa. Dietas com baixo teor de ferro combinadas com gravidez e perda menstrual são a causa da grande maioria da ADF. A reposição oral de ferro é o tratamento mais comum [96].

Outras causas para a possível anemia incluem distúrbios gastrointestinais que levam à má absorção do ferro, doença inflamatória intestinal, doença celíaca, infeções com

*H.pylori* e atrofia gástrica autoimune. Os IBPs também são associados à deficiência de ferro, embora a relação ainda levante dúvidas na comunidade científica [97].

O ácido gástrico desempenha um papel na absorção do ferro e o uso de IBPs tem sido associado à diminuição da sua absorção [98, 99]. No entanto, na maioria dos casos, a absorção diminuída não parece ter significado clínico. Uma exceção pode ser em utentes que requerem suplementação oral de ferro, que necessitam de uma suplementação mais prolongada deste [100].

### 3.6.3. Infecção por *Clostridium difficile*

*Clostridium difficile* é um bacilo anaeróbio Gram-positivo que infeta e coloniza o intestino grosso (

Figura 3:8) É uma bactéria produtora de toxinas que provocam inflamação intestinal e caracteriza-se também pela sua capacidade de formar esporos, existindo assim na forma vegetativa e uma forma esporulada. Devido à dificuldade de crescimento da cultura, foi denominado à partida por “*Bacillus difficilis*”, em 1935. Contudo só em 1978 é considerado um agente patogénico humano, sendo descrito o seu papel relacionado com colite pseudomembranosa (CPM) e diarreias associadas ao uso de antibióticos [101].



Figura 3:8: Imagem microscópica de *C. difficile* sob coloração de Gram. Retirado de Medscape pictures [102].

A transmissão de *C. difficile* ocorre, normalmente, por [103]:

- via fecal-oral;
- pessoa para pessoa;
- através da ingestão de esporos e/ou células vegetativas

- Transmissão de esporos através do ar.

O uso de IBP foi associado a um risco aumentado de infeção por *C. difficile*, mesmo na ausência de uso de antibióticos [104, 105]. Associações com outras infeções entéricas, incluindo salmonelose e campilobacteriose, também foram reportadas na literatura [106, 107]. No entanto, o mecanismo fisiopatológico envolvido no aumento do risco de infeção não é claro.

Uma revisão de 50 estudos observacionais reportou que o uso de IBP foi significativamente associado a um risco aumentado de infeção por *C. difficile*, sendo que o risco de infeção por *C. difficile* parece ser maior com os IBP em comparação com os antagonistas do recetor H2 [105].

O uso de IBP também foi associado a um risco aumentado de infeção recorrente por *C. difficile*. Num outro estudo de revisão, que incluía 16 estudos observacionais, 20% dos utentes com infeção por *C. difficile*, tinham infeção recorrente. A supressão do ácido gástrico foi significativamente associada a um risco aumentado de infeção recorrente por *C. difficile* [108].

#### 3.6.4. Défice de absorção de cálcio, risco de osteoporose e fraturas ósseas

O cálcio é um nutriente fundamental à sobrevivência de todos os organismos vivos. É o mineral mais abundante no corpo e é vital para a saúde óssea, sendo que 99% da fonte confiável do cálcio do corpo encontra-se nos ossos e dentes. Também é necessário para manter uma comunicação saudável entre o cérebro e outras partes do corpo e desempenha um papel importante no movimento muscular e na função cardiovascular [109].

Juntamente com o cálcio, a vitamina D também é crucial para o bem-estar, pois é esta vitamina que ajuda o corpo a absorver o cálcio. A vitamina D faz parte do grupo das vitaminas lipossolúveis, mas é um nutriente único porque pode ser obtido não só através da dieta, mas também através da exposição à radiação solar. O termo vitamina D refere-se a dois precursores – colecalciferol (ou vitamina D3) e ergocalciferol (ou vitamina D2). O colecalciferol é maioritariamente formado na pele após exposição à luz solar a partir do precursor 7- dehidrocolesterol, que se encontra presente na derme e na epiderme. O

colecalfiferol também pode ser obtido pela ingestão de alguns alimentos, encontrando-se presente em certos peixes, tais como salmão, cavala e arenque. O ergocalciferol é obtido da irradiação por raios UV da levedura esterol ergosterol e é encontrado em fungos e cogumelos expostos à luz solar [110].

A absorção de cálcio ocorre sob a forma de carbonato de cálcio, ligando-se às proteínas carregadas negativamente, maioritariamente no duodeno e jejuno proximal. Por se ligar às proteínas negativas, um ambiente ácido favorece a ionização e a quebra da ligação do cálcio com as proteínas. A presença de vitamina D promove uma maior absorção do cálcio ingerido, sendo que o seu défice leva a um forte decréscimo na concentração de cálcio. Outros fatores que também contribuem para a baixa absorção e consequentemente concentração de cálcio no soro é o envelhecimento e défice de estrogénios [111].

Devido aos IBPs diminuírem a secreção ácida, colocou-se a hipótese da sua terapêutica levar à baixa absorção de cálcio e consequentemente, alterarem a densidade óssea, maior ocorrência de fraturas ósseas e osteoporose.

Num estudo observacional no Reino Unido, um grupo de investigadores relatou que a terapia de longo prazo com IBP, particularmente em altas doses, está associado a um risco aumentado de fraturas de quadril. A população em estudo consistiu em utentes que tomam IBPs e utentes que tomam outros fármacos supressores de ácido com idade superior a 50 anos. A terapêutica com IBPs por mais de 1 ano foram associadas com um risco aumentado de fraturas de quadril, e o risco era significativamente maior com o uso de IBPs do que com outros fármacos supressores de ácido. A percentagem de pacientes com risco desta fratura foi significativamente maior em utentes que receberam prescrição de longo prazo de IBPs em doses elevadas e o risco aumentou progressivamente com a duração do tratamento. Uteses do sexo masculino que tomam IBPs têm mais propensão à fratura do quadril, comparativamente a utentes do sexo feminino [112].

Outro estudo realizado em mulheres idosas demonstrou que há uma redução de absorção de carbonato de cálcio em 41% após o tratamento com omeprazol durante uma quinzena [113]. No entanto, outro estudo realizado em mulheres avaliou as concentrações de cálcio no soro e urina e não observou diferenças entre os níveis do grupo de pacientes e do grupo controlo [114]. Um estudo realizado numa população dinamarquesa

demonstrou que o uso de IBPs estava associado a um aumento do risco de fraturas do quadril, no entanto, este mesmo estudo não observou nenhuma relação entre a dose ou a duração do tratamento e o maior risco de fratura [115].

Tal como já foi referido, utentes do sexo masculino e do sexo feminino sob a terapêutica IBPs parecem ter uma propensão diferente para as fraturas. Um estudo realizado em mais de dez mil pessoas com idades superiores a 65 anos e com um seguimento de 5 anos comprovou que homens estão mais propensos às fraturas devido à perda de densidade mineral óssea. No caso das mulheres, essa perda não é tão acentuada. [116]. Outro estudo demonstrou uma associação entre indivíduos que já apresentavam fatores de risco para fraturas (diabéticos, doentes renais, entre outros) que estiveram medicados com algum IBP durante dois anos ou mais e o aumento de risco de fraturas pélvicas. Nos casos em que os indivíduos apenas estavam medicados com IBPs e não havia qualquer fator de risco, esta associação já não se estabeleceu [117].

A capacidade dos IBPs de alterar a massa óssea e causar osteoporose também não é clara. Num estudo com animais, concluiu-se que o omeprazol reduziu a densidade óssea [118]. Em contraste, alguns estudos em humanos relataram que não há qualquer efeito dos IBPs na renovação óssea e densidade óssea, bem como nenhum efeito na osteoporose. Num outro estudo, o uso crónico de IBPs não foi associado a osteoporose do quadril ou coluna lombar e a medicação não causou uma mudança significativa na densidade mineral óssea no quadril ou na coluna. Estes grupos de investigadores concluíram que a associação entre o uso de IBPs e a fratura de quadril provavelmente estão relacionados com fatores independente da osteoporose [119].

### 3.6.5. Demência

A demência é uma síndrome neurodegenerativa progressiva caracterizada pelo declínio da função intelectual e das capacidades cognitivas, como memória e linguagem. Os sintomas psicóticos, como as alucinações auditivas e visuais são alguns dos sintomas comportamentais e psicológicos comuns da demência [120]. Estima-se que 50 milhões de pessoas no mundo vivem com demência atualmente. Há cerca de 9.9 milhões de casos novos de demência todos os anos no mundo, ou seja, a cada 3.2 segundos uma pessoa desenvolve demência [121]. De acordo com o relatório da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico, a estimativa do número de casos com demência para

Portugal sobe para mais de 205 mil pessoas, número que subirá para os 322 mil casos até 2037 [122].

Embora alguns estudos tenham encontrado uma associação significativa entre o uso de IBPs e demência, outros não encontraram nenhuma associação significativa. Os utentes geriátricos refletem um grande número de prescrições de IBPs e por isso mesmo, um estudo onde foram incluídos mais de 70 mil idosos, detetou uma associação positiva no aumento do risco de demência nos utentes que também tomam IBPs. Destes, cerca de quase 3000 idosos também estava associado a um fator de risco (como depressão, ansiedade e a toma de outros medicamentos). Neste grupo, o risco de demência era significativamente alto [123]. Por outro lado, um estudo numa população alemã seguiu o estado de saúde de utentes entre os 70-90 anos durante 10 anos e reportaram que há uma diminuição do risco de desenvolver demência em utilizadores de IBPs [124].

O mecanismo através do qual o IBPs afeta o desenvolvimento de demência não está esclarecido. A capacidade que os IBPs têm de atravessar a barreira hematoencefálica e promoverem o aumento da concentração de beta-amilóide no cérebro pode ser uma das explicações. A deposição desta proteína é uma das principais causas da Doença de Alzheimer. Outras causas possíveis serão a modulação da degradação da beta-amilóide ou a promoção da formação de agregados de proteína TAU. O défice na absorção de vitamina B12 e outros nutrientes também podem potenciar o desenvolvimento de demência [123].

Por estes motivos, a relação entre IBPs e a demência ainda é tema de debate na comunidade científica e há controvérsia. Os estudos feitos até ao momento são uma base para maiores investigações, com um número maior de populações, e de preferência também seria necessário estudar outras faixas etárias.

#### **3.6.6. Doença renal crónica**

Os IBPs podem causar nefrite intersticial aguda (NIA), uma doença que afeta os túbulos renais e os tecidos que circundam os rins. Os sintomas mais frequentes são micção excessiva, febre e eritema. Semelhante a outros casos de NIA induzida por fármacos, a

NIA devido ao uso de IBP não é dose-dependente e pode ocorrer com uma segunda exposição ao mesmo medicamento ou a um medicamento relacionado [125].

Um estudo recente que incluiu quase 300 mil indivíduos com idades superiores a 66 anos e medicados com IBPs reportou que os utentes tinham um risco 2,5 vezes superior de NIA ou lesão renal aguda (LRA), em comparação com o grupo de controlo [126]. Noutro estudo com cerca de 180 mil indivíduos com idade superior a 18 anos, o risco de LRA foi 2 vezes superior em utentes sob medicação IBPs em comparação com os que não tomavam esta medicação [127]. Os autores do estudo afirmam que há uma maior probabilidade de desenvolver NIA ou LRA em utentes que tomam IBPs e perante o maior consumo desta medicação, o risco também poderá ser maior.

O uso de IBP também foi associado a um risco aumentado de doença renal crónica (DRC), progressão da DRC e doença renal em estágio terminal. Um estudo associou a ingestão de IBPs a um risco maior de desenvolvimento de DRC, sendo que o risco é maior em utentes que tomavam esta medicação duas vezes ao dia, comparativamente àqueles que só tomavam uma vez [128].

O mecanismo subjacente à associação entre o uso de IBPs e o risco de DRC não é conhecido, e é possível que a fraca associação observada nesses estudos se deva a limitações metodológicas. Todos os estudos mostram limitações relevantes, como na seleção dos pacientes, toma de múltiplas medicações, pacientes com problemas cardiovasculares, entre outros. Mais estudos são necessários para ajudar a definir melhor uma relação etiológica entre o uso de IBP e o desenvolvimento e agravamento da DRC [129].

### 3.6.7. Lúpus

O lúpus é uma doença autoimune na qual o sistema imunológico do corpo se torna hiperativo e ataca o tecido normal e saudável. Os sintomas incluem inflamação, inchaço e danos nas articulações, pele, rins, sangue, coração e pulmões. Existem quatro tipos de lúpus: lúpus eritematoso sistémico, lúpus cutâneo (limitado à pele), lúpus induzido por fármacos e lúpus neonatal. O lúpus é mais recorrente nas mulheres entre os 15 e os 44 anos [130].

Episódios de lúpus eritematoso cutâneo e lúpus eritematoso sistémico (LES) foram relatados em utentes em uso de IBP. A maioria dos casos associados ao uso de IBP ocorreram dentro de semanas a anos após a terapia contínua com estes fármacos. O LES associado a IBP geralmente ocorre de dias a anos após o início do tratamento com IBP e apresenta-se com erupção cutânea. A maioria dos pacientes melhora em 4 a 12 semanas após a interrupção da terapia com IBP [131].

### 3.6.8. Pneumonia

A pneumonia é uma infeção pulmonar profunda, que pode ser provocada por vírus ou bactérias. Os sintomas mais comuns incluem febre, cansaço, tosse, dificuldade em respirar e dores no peito [132].

Embora estudos observacionais sugiram uma associação entre o uso de IBP e pneumonia, a associação pode ser devida ao estado de saúde dos utentes, de modo que estes com prescrição de IBP podem ter maior probabilidade de ter outras características de saúde não observadas, que os predispõem à pneumonia [133, 134]. Um estudo observou um maior risco de pneumonia nos doentes que tomavam IBPs. Após uma análise por dose, observou-se que uma dose maior de IBP está fortemente associada à pneumonia, em comparação com a dose usual, que demonstra um menor risco. Observou-se ainda um aumento notável do risco de pneumonia nos primeiros sete dias de terapêutica com IBP. Houve também uma associação positiva entre a pneumonia e outros medicamentos supressores de acidez [135]. Por outro lado, um estudo revelou que há um risco significativo de pneumonia em pacientes que tomam IBP, mas este é independente da dose ingerida [136].

Um estudo numa população com mais de 3000 mil adultos, apresentado idades superiores a 65 anos, revelou que a terapia atual com IBPs não influencia o risco de pneumonia. O risco de pneumonia para os utentes que tomavam IBP era de 21%, contra 16% dos pacientes do grupo de controlo [137].

Os mecanismos para o aumento de incidência de pneumonia em doentes tratados com IBPs também foram alvo de investigação. Uma das teorias é que a redução da acidez gástrica, pode levar à microaspiração do conteúdo gástrico devido à alteração da

microbiota intestinal e alteração do pH. Essa desregulação do pH no corpo pode alterar o trato respiratório, tornando-o mais suscetível a infecções por agentes patogénicos [136].

São necessários mais estudos para apoiar esta hipótese, uma vez que os estudos acima referidos têm várias limitações, como a grande heterogeneidade das populações. O facto de utentes mais idosos serem estudados também pode ser um fator limitante, visto que esta faixa etária tem propensão à toma de múltiplos medicamentos e mais doenças que podem influenciar a incidência de pneumonia.

### 3.6.9. COVID-19

O COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) é uma doença causada pelo coronavírus SARS-CoV-2. A apresentação clínica é geralmente a de uma infeção respiratória com sintomas que vão desde uma constipação ligeira a uma pneumonia que pode ser fatal. Os sintomas mais comuns são febre, tosse e dificuldades respiratórias, no entanto, alguns pacientes apresentam-se assintomáticos. As complicações mais severas englobam falha de órgãos, choque séptico ou tromboembolismo venoso. Visto que se trata de um vírus respiratório, SARS-CoV-2 é altamente transmissível por gotículas, contacto com secreções respiratórias e aerossóis [138].

SARS-CoV-2 é geneticamente muito semelhante ao SARS-CoV-1 e ao coronavírus do morcego (RaTG13). O envelope viral está coberto por glicoproteínas S, protegendo o RNA. O primeiro passo de infeção é a ligação do vírus às células do hospedeiro através das sub-unidades das proteínas S. SARS-CoV-2 tem uma taxa de reprodução muito mais alta, o que facilita a rápida propagação [139].

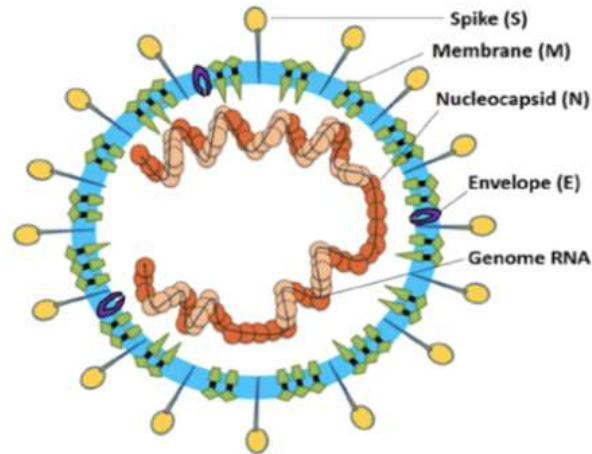


Figura 3.9 Estrutura de uma partícula SARS-CoV-2. O ácido nucleico (RNA) está no meio, rodeado do capsídeo (invólucro que envolve o material nucleico). O envelope é uma membrana rica em lípidos que envolve toda a partícula viral. Retirado de Li, [139].

Ainda não foi esclarecido se o uso de IBP está associado a um risco aumentado de COVID-19. Num estudo com 86.602 indivíduos, 53.130 relataram dor abdominal, refluxo ácido, azia e sintomas de regurgitação e estavam sob a terapêutica de IBPs. Destes, 3386 indivíduos (6,4%) relataram um teste COVID-19 positivo. Os investigadores encontraram uma relação entre o uso de medicamentos IBPs e a positividade do COVID-19; indivíduos que tomam IBPs duas vezes ao dia têm maior probabilidade de reportar um teste positivo quando comparados com aqueles que usam IBPs de dose mais baixa até uma vez ao dia, e aqueles que tomam antagonistas do recetor de histamina-2 menos potentes não apresentam risco aumentado. Estas conclusões enfatizam a boa prática clínica de que os IBPs devem ser usados apenas quando indicados na dose eficaz mais baixa. No entanto, mais estudos sobre a associação entre IBPs e COVID-19 são necessários [140].

## 4. Metodologias para descontinuação gradual dos inibidores da bomba de protões

A descontinuação gradual de IBP é um processo importante e deve ser sempre aconselhado por um médico. A diminuição da dose mínima efetiva no menor tempo possível até à remissão total é crucial para evitar potenciais efeitos secundários que advém da terapêutica de longo prazo de IBP, como os referidos anteriormente: infeções por *C. difficile*, alterações na absorção de cálcio, vitaminas, risco de fraturas, hipergrastrinemia, hipomagnesemia, demência, entre outros [40].

Para uma descontinuação gradual de IBP, é muito importante estar a ser realizada com rigor, devendo ser feita via a metodologia *step down*, ou seja, a redução gradual da dose dos medicamentos [12].

As etapas de descontinuação gradual de IBP são as seguintes [141]:

- Etapa 1

Esta etapa consiste na reavaliação da terapêutica com IBP. O médico reavalia o utente regularmente, de forma a saber a necessidade de este continuar com a terapêutica. Os utentes que atingiram resposta ao tratamento, ou seja, que consigam remissão de sintomas com a dose mínima efetiva, devem parar de tomar a medicação, ou proceder à descontinuação gradual desta.

- Etapa 2

O médico ou farmacêutico deve explicar ao utente como fazer a remissão de IBP. Esta etapa inclui indicar as medidas não farmacológicas que o utente deve adotar, conhecendo o estilo de vida e hábitos alimentares do paciente, de forma a evitar o desconforto gástrico deste.

- Etapa 3

Nesta etapa, é aconselhada a redução da dose diária do IBP. Esta redução pode ser feita de duas maneiras: a dose diária é reduzida para metade, ou a dose diária mantém-se, mas o utente toma a medicação em dias alternados.

- Etapa 4

De acordo com a sintomatologia, o utente poderá tomar a dose mínima efetiva consoante o esquema intermitente. Este esquema é principalmente aconselhado nos doentes com doenças do refluxo gastroesofágico, evitando o retorno de hipersecreção ácida que acontece quando há uma interrupção súbita da terapia. As opiniões dos profissionais de saúde divergem no que diz respeito ao assunto em causa, pois existem certos fármacos para a supressão ácida, com um início de ação e alívio de sintomas mais rápido. Por exemplo, há antagonistas dos Recetores H2 que atuam em menos de 1h.

- Etapa 5

Esta etapa consiste no termino de terapêutica com IBP. Há vários utentes cuja sintomatologia não retorna quando há uma suspensão da terapêutica. Esta decisão pode ser tomada em doentes com ausência de sintomas.

- Etapa 6

Quando o utente cessa a terapêutica com IBP, tem que haver uma monitorização clínica deste. O médico deve avaliar clinicamente o paciente, de forma a detetar recidivas. Caso isto não aconteça, conclui-se que a descontinuação da medicação foi bem-sucedida.

A Figura 4:1 sintetiza os passos para a redução gradual da terapêutica com IBPs. Esta redução deve ser feita nas seguintes situações [32]:

- Utentes com dispepsia funcional sem úlcera, que não demonstrem sintomas 4 a 8 semanas após o tratamento;
- Utentes com doenças do refluxo gastroesofágico, que não demonstrem sintomas após 4 semanas de tratamento;
- Utentes com úlcera péptica, que não demonstrem sintomas 4 a 8 semanas após o tratamento.

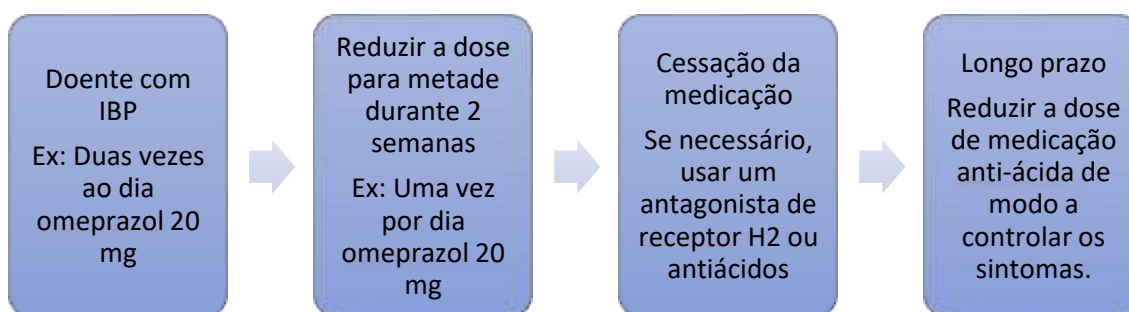


Figura 4:1: Descontinuação da medicação IBP [32]:

Em suma, os IBPs devem ser prescritos na dose mais baixa e pelo menor período de tempo adequado à condição a ser tratada. Geralmente, os profissionais de saúde aconselham à redução gradual da terapia com IBP em utentes que tomam a medicação há mais de 6 meses. Para utentes em um IBPs de dose padrão ou alta (por exemplo, omeprazol 40 mg por dia), diminui-se a dose em 50% a cada semana. Uma vez com a dose mais baixa por uma semana, o utente é instruído a descontinuar o IBP. No entanto, nenhum método específico para descontinuar a terapia com IBP se mostrou eficaz e nenhuma abordagem é universalmente aceite. [142].

Os estudos demonstraram um retorno de hipersecreção de ácido gástrico após a descontinuação de IBP em utentes com uso a longo prazo. As razões não são totalmente claras, mas parecem estar relacionados com a supressão da expressão da somatostatina, resultando num aumento da libertação de gastrina e consequentemente interrupção da inibição de secreção de ácido que ocorre após uma refeição [143].

## 5. Papel dos profissionais de saúde

Os doentes, durante o seu tratamento, passam por vários ambientes de cuidados, contactando com inúmeros profissionais de saúde. Durante a transição de cuidados do doente, o seu regime terapêutico pode ser alterado (introdução de novos medicamentos, descontinuação, alteração de doses e vias de administração, etc) [144].

Para assegurar a continuação destas alterações e para que toda a informação seja transmitida entre os diferentes profissionais de saúde, é necessário criar equipas multidisciplinares constituídas por médicos, farmacêuticos, enfermeiros e outros profissionais de saúde. Esta equipa é responsável pelo desenvolvimento, implementação e monitorização de todo o processo da terapêutica. Este é um processo de responsabilidades partilhadas entre os diferentes profissionais de saúde sempre em colaboração com os doentes e/ou seus prestadores de cuidados. É importante que os doentes e/ou os seus prestadores de cuidados percebam a importância de todo o processo da terapêutica, as suas implicações e vantagens para obtenção de melhores resultados [145].

O uso correto de medicamentos é determinado por diversos fatores importantes, sendo o principal deles o diagnóstico correto para a escolha da terapêutica adequada. Segue-se o conhecimento do médico prescriptor das características do produto (como indicações, contra-indicações e advertências) de cada medicamento e uma avaliação cuidadosa do utente para considerar possíveis fatores de risco, patologias e tratamentos. O farmacêutico é o profissional de saúde mais próximo da população. Por este motivo, cabe a estes desempenhar um papel fundamental, promovendo e participando ativamente em campanhas de Saúde Pública que visam a literacia em saúde e prevenção da doença [146].

O farmacêutico também desempenha um papel insubstituível na otimização da terapêutica a nível hospitalar, na promoção do uso seguro e racional dos medicamentos e dispositivos médicos [147].

O aconselhamento sobre o uso racional dos fármacos e a monitorização dos utentes são tarefas rotineiras do farmacêutico, que através dos atuais suportes informáticos podem aceder as informações sobre cada utente e cada medicamento presente no mercado. Desta forma, o farmacêutico está apto a prestar todos os esclarecimentos e aconselhamentos, desde as interações medicamentosas, contra-indicações e reações adversas à seleção do fármaco mais adequado [148].

O farmacêutico também tem o papel de sensibilizar para a importância da adoção de estilos de vida saudáveis, a utilização racional dos fármacos e também a seleção do fármaco mais adequado [149].

Os farmacêuticos que asseguram aos cidadãos o acesso a medicamentos de qualidade, segurança e eficácia, promovendo a sua adequada utilização e contribuem decisivamente para que sejam alcançados os resultados clínicos desejados. É também graças a esta profissão que a sociedade dispõe de aconselhamento diferenciado em relação à medicação, que está disponível 24h por dia. Considerando o nível de exigência que a sociedade tem relativamente a farmácia, é necessário haver uma evolução permanente, quer a nível tecnológico, quer dos serviços prestados. É neste enquadramento que a globalização da economia e a concentração das empresas, no sentido de ganharem dimensão crítica e rendimentos de escala, colocam novos desafios à atividade farmacêutica.

As farmácias em Portugal contam hoje em dia com um vasto conjunto de sistemas e estruturas de apoio. Os funcionamentos destes organismos integram assim o conjunto de condições criadas pelas instituições representativas do sector e onde fica indelevelmente impressa a modernidade e o rigor que marcam a atividade farmacêutica. Por este conjunto de motivos, o lugar do farmacêutico no sistema de saúde e na sociedade em geral é reconhecido em primeiro lugar por aqueles a quem se destina: os utentes.

A partilha de conhecimento e informação entre os profissionais de saúde é essencial para o correto acompanhamento do doente. A reconciliação e revisão da medicação são intervenções farmacêuticas com o objetivo de evitar, detetar, comunicar e corrigir precocemente os problemas relacionados com a medicação. Estas intervenções podem apresentar dificuldades ao nível da implementação, por desconhecimento, morosidade ou falta de recursos. No entanto, os benefícios compensam os esforços aplicados para ultrapassar tais barreiras. Desta forma, a equipa multidisciplinar de profissionais de saúde (médicos, farmacêutico, enfermeiros, assistentes sociais, etc.) pode, por um lado, contribuir para o aumento da qualidade, segurança e eficácia do tratamento dos doentes e, por outro lado, viabilizar a redução de custos e a sustentabilidade dos sistemas de saúde [150].

## 5.1. O papel dos farmacêuticos no uso adequado dos IBPs

Os farmacêuticos têm um papel importante na educação dos utentes para não ocorrerem erros de medicação na toma de IBPs. Aproximadamente 50% dos pacientes que tomam IBPs ainda têm sintomas relacionados com acidez estomacal. No entanto, cerca de metade dos utentes não toma IBPs antes das refeições, levando assim a um decréscimo na sua eficácia. A fim de reduzir o uso prolongado de IBPs, o farmacêutico deve falar com o utente sobre a sua necessidade em tomar este tipo de fármacos, dar ênfase à dose recomendada, desencorajar a automedicação e também realçar quando se deve tomar os IBPs [151].

Dado que o elevado uso de IBPs pode trazer complicações para a saúde dos utentes, os profissionais de saúde têm estado mais atentos a fim de desenvolver estratégias no combate ao uso excessivo [152]. Os IBPs são amplamente reconhecidos como eficazes para o tratamento do refluxo gastroesofágico, tanto para sintomas ligeiros como severos. Sendo alguns IBPs medicamentos não sujeitos a receita médica, cabe ao farmacêutico estar sempre atualizado sobre os novos medicamentos que vão surgindo no mercado e, como é o profissional de saúde com mais familiaridade com o utente, são ideais para auxiliar na seleção dos medicamentos apropriados para os sintomas. O farmacêutico consegue distinguir os utentes que necessitem de medicação sem prescrição dos utentes que devem ser encaminhados para um médico especialista. Para fazer esta distinção, o farmacêutico pode perguntar [153]:

- Qual a natureza dos sintomas;
- Quão frequentes são os sintomas;
- Alguma modificação recente no estilo de vida;
- Que medicação está a tomar atualmente.

Se o farmacêutico indicar uma medicação que não requer prescrição médica, deve rever as instruções com o utente, de modo a garantir o uso adequado do IBP. Os utentes também devem ser informados que, ao contrário dos medicamentos anti-ácidos, a toma de IBPs não deve ser interrompida a qualquer momento, havendo sempre um processo a seguir. Embora o tratamento de IBPs possa durar meses, este deve ser sempre acompanhado por um médico. O farmacêutico deve também ter em conta as quanto tempo pode durar o tratamento com IBPs para também acompanhar o utente [152].

Para além disso, o farmacêutico deve reforçar a ideia de que as mudanças no estilo de vida são complementares aos tratamentos e pode ajudar muito na melhoria dos sintomas. Com a dieta correta, a probabilidade de sucesso do tratamento aumenta, trazendo maior qualidade de vida ao utente [153].

Devido ao elevado número de pessoas que sofrem de sintomas relacionados com a acidez estomacal, há cada vez mais medicamentos disponíveis que não requerem prescrição médica, o que leva a um aumento na sua procura na farmácia comunitária. Depois do omeprazol se tornar disponível sem receita médica, um estudo no Canadá avaliou a opinião dos farmacêuticos sobre este tema. Cerca de 61% dos farmacêuticos discordavam com a venda livre deste medicamento e 77% afirmavam que a toma deste medicamento, por ser algo complexo, carecia de acompanhamento de um farmacêutico. Quanto aos farmacêuticos que apoiavam a venda livre de omeprazol, cerca de 64% concordaram que seria preciso explicar ao paciente como tomar a medicação corretamente e 59% admitiram que é necessário haver monitorização dos sintomas durante o tratamento [154, 155].

O farmacêutico tem um papel fundamental na promoção do uso IBPs. De facto, muitos estudos demonstraram que as intervenções do farmacêutico têm um papel significativo no uso racional e nos custos dos IBPs, tanto para os utentes, como para os sistemas de saúde [153, 152]. A intervenção dos farmacêuticos também ajuda a melhorar os comportamentos de prescrição dos médicos para alcançar o uso racional de medicamentos, prevenindo e tratando doenças de forma eficaz, segura e económica. É importante realçar que estas estratégias podem ser aplicadas à administração racional de outros tipos de medicamentos [152].

## Conclusões

O objetivo do presente trabalho foi descrever o medicamento inibidor da bomba de prótons, o seu mecanismo, como interfere no sistema digestivo e as limitações do seu uso. Foram apresentados, em particular, os efeitos adversos resultantes do uso prolongado. As interações com outros fármacos e a sua utilização e descontinuação também foram apresentadas. A prescrição de IBPs é feita majoritariamente para o tratamento de doenças gástricas, tais como a infecção por *Helicobacter pylori*, pirose, síndrome de Zollinger-Ellison, doença do refluxo gastroesofágico e úlceras pépticas. Nos últimos anos assistiu-se a um aumento da utilização de IBP que tem sido preocupante, devido ao seu consumo excessivo e em situações desnecessárias. É importante que os profissionais de saúde aconselhem o doente sobre a sua utilização, efeitos secundários e descontinuação, mas acima de tudo que o possam avaliar caso a caso e instituir a terapêutica apenas quando o seu uso é justificado.

Apesar dos IBPs serem fármacos importantes e imensamente utilizados, apresentam efeitos adversos quando são utilizados a longo prazo. As reações adversas comuns desta classe de fármacos são: cefaleias, diarreias, erupções cutâneas, tonturas, sonolência, confusão mental, dores musculares e articulares, dor abdominal, náuseas e vômitos. Para além destas reações adversas mencionadas, que são mais comuns, existem outras que são consequência do uso prolongado dos IBPs, tais como: hipocloridria, redução da absorção de minerais e vitaminas, anemia, risco de osteoporose e fraturas, risco cardiovascular e de miopatias, doença renal, e colite microscópica. Há outros efeitos secundários que parecem estar correlacionados com a toma continuada dos IBPs, como a hipergastrinemia, demência, lúpus e a pneumonia, no entanto, são necessários mais estudos, uma vez que os estudos acima referidos têm várias limitações.

A literatura dispõe de vários estudos, observacionais ou retrospectivos, que têm várias limitações. É possível observar que as populações estudadas são pouco homogêneas ou há fatores de confusão envolvidos. Os resultados têm que ser interpretados cuidadosamente, de forma que sejam estabelecidas conclusões adequadas e não se estabeleçam associações por casualidade.

É importante reforçar que são necessárias mais investigações e com maior número de indivíduos, dado que os IBPs são medicamentos utilizados à escala mundial. Numa altura de pandemia, importa realçar que a sua associação com COVID-19 também carece de estudos.

Os IBPs são maioritariamente prescritos pelos médicos, mas existem alguns de venda livre no mercado, o que leva à utilização prolongada no tempo e à automedicação. É importante educar o paciente (e a população em geral), que a medicação só deve ser usada quando necessário e de preferência quando aconselhada por um profissional de saúde.

O profissional de saúde deve assegurar-se do uso seguro dos IBPs. O desenvolvimento e implementação de uma ferramenta informática de apoio à prescrição que permita a monitorização segura da terapêutica pelo médico, com validação do farmacêutico, é imprescindível. Aquando da alta hospitalar, é importante fornecer todas as informações sobre o IBP ao utente, para que a terapêutica seja feita em casa o mais correta possível. É importante também que o profissional de saúde tenha acesso à lista atualizada de medicação do doente, evitando erros de medicação por défice de informação. Para doentes mais idosos, o acompanhamento deve ser feito de forma mais regular, devido a este grupo etário ser mais propício à polimedicação.

## Referências

- [1] Q. Liu, M. Ahadpour e M. Rocca, “Clinical Pharmacology Regulatory Sciences in Drug Development and Precision Medicine: Current Status and Emerging Trends,” *AAPS J*, vol. 23, n° 54, 2021.
- [2] F. Malheiro, “A Propósito dos Inibidores da Bomba de Protões,” *Medicina Interna*, vol. 24, n° 2, 2015.
- [3] Mayo Clinic , “Medication errors: what is their impact?,” *Mayo Foundation for Medical Education and Research*, vol. 89, n° 8, pp. 2017-1029, 2014.
- [4] C. Ortiz, F. Arguelles Arias e C. Martin de Argila de Prados, “Proton-pump inhibitors adverse effects: a review of the evidence and position statement by the Sociedad Espanola de Patologia Digestiva,” *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*, vol. 108, n° 4, pp. 207-224, 2016.
- [5] P. Richardson, C. J. Hawkey e W. A. Stack, “Proton Pump Inhibitors,” *Drugs*, vol. 56, n° 3, pp. 307-335, 2015.
- [6] K. Thorsen, J. Soreide, J. Kvaloy, T. Glomsaker e K. Soreide, “Epidemiology of perforated peptic ulcer: Age- and genderadjusted analysis of incidence and mortality,” *World Journal of Gastroenterology*, vol. 19, n° 3, pp. 347-354, 2013.
- [7] A. Carvalho, “Úlcera Péptica,” *Jornal da Pediatria*, vol. 96, pp. 81-82, 2000.
- [8] M. Oleastro, A. Pelerito, P. Nogueira e A. Santos, “Prevalence and Incidence of Helicobacter pylori Infection in a Healthy Pediatric Population in the Lisbon Area,” *Helicobacter*, vol. 16, n° 5, pp. 363-372, 2011.
- [9] J. Bastos, B. Peleteiro, R. Barros, L. Alves e M. Severo, “Sociodemographic determinants of prevalence and incidence of helicobacter pylori infection in portuguese adults,” *Helicobacter*, vol. 18, n° 6, pp. 413-422, 2013.
- [10] Serviço Nacional de Saúde, “Medicamentos antiulcerosos,” 2016. [Online]. Available: [www:url: https://www.sns.gov.pt/noticias/2016/09/07/consumo-de-medicamentos-anti-ulcerosos-aumentou/](https://www.sns.gov.pt/noticias/2016/09/07/consumo-de-medicamentos-anti-ulcerosos-aumentou/) [Acedido em Fevereiro 2022].

- [11] INFARMED - Autoridade Nacional Do Medicamento e Produtos de saúde I.P., Centro de Informação do Medicamentos e Produtos de Saúde, “Recomendações Terapêuticas Inibidores da Bomba de Prótons,” Lisboa, nº3, 2017.
- [12] A. Vaz, A. Magalhães, A. Lourenço, H. Rodrigues e N. Ribeiro, “Serão os Inibidores da Bomba de Prótons fármacos seguros a longo prazo?,” *Boletim Terapêutico - ARS, Lisboa e Vale do Tejo*, nº1, 2016.
- [13] H. Helgadottir e E. Bjornsson, “Problems Associated with Deprescribing of Proton Pump Inhibitors,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 20, nº21, pp.5469, 2019.
- [14] A. Schoenfeld e D. Grady, “Adverse Effects Associated With Proton Pump Inhibitors,” *JAMA Intern Med.*, vol. 176, nº 2, pp. 172-174, 2016.
- [15] Ordem dos Farmacêuticos, “Farmácia Comunitaria,” [Online]. Available: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia> [Acedido em novembro 2021].
- [16] D. Soybel, “Anatomy and physiology of the stomach,” *The Surgical Clinics of North America.*, vol. 85(5): 875-94, 2005.
- [17] J. Betts *et. al.*, “The Stomach in Anatomy and Physiology,” 2013. [Online]. Available: <https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology/pages/23-4-the-stomach>. [Acedido em novembro 2021].
- [18] L. Gartner e J. Hiatt, *Tratado de Histologia em cores*, Elsevier: Rio de Janeiro, 2007.
- [19] N. Inatomi, “Potassium-competitive acid blockers: Advanced therapeutic option for acid-related diseases,” *Pharmacol Ther*, vol. 168, pp. 12-22, 2016.
- [20] J. Forte e L. Zhu, “Apical recycling of the gastric parietal cell H, K-ATPase,” *Annual Review of Physiology*, vol. 72, pp. 272-296, 2010.
- [21] T. Fujii, M. Watanabe, T. Shimizu e H. Takeshima, “Positive regulation of the enzymatic activity of gastric H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase by sialylation of its  $\beta$ -subunit,” *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, vol. 1858, nº 6, pp. 1228-1235, 2016.
- [22] J. Shin e G. Sachs, “Pharmacology of proton pump inhibitors,” *Current Gastroenterology Reports*, vol. 10, pp. 528-534, 2008.

- [23] K. Otake, “Characteristics of the Novel Potassium-Competitive Acid Blocker Vonoprazan Fumarate,” *Adv Ther*, vol.33, nº7, pp. 1140-1157, 2016.
- [24] J. Lima, A. Fabbro, A. Funayama “Uso do omeprazol: estudo descritivo de pacientes idosos de uma Unidade de Saúde da Família,” *Infarma Ciências Farmacêuticas*, vol. 31, nº 1, pp. 46-53, 2019.
- [25] L. Eusebi e S. Rabiatti, “Proton pump inhibitors: Risks of long-term use,” *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 32, nº7: pp.1295-1302, 2017.
- [26] INFARMED - A autoridade do Medicamento e Produtos de Saúde I.P, - Direção de Informação e Planeamento Estratégico do Infarmed, A. Silva e R. Oliveira, “Utilização de Inibidores da bomba de protões em Portugal,” *Direção de Informação e Planeamento Estratégico do Infarmed*, 2017.
- [27] J. Shin, Y. Cho e G. Sachs, “Chemistry of covalent inhibition of the gastric (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>)-ATPase by proton pump inhibitors,” *J Am Chem Soc*, vol. 126, nº 25, 2004.
- [28] L. Olbe, E. Carlsson, e P. Lindberg “A Proton - pump inhibitors expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole,” vol.2, nº2, pp.132-139, 2003.
- [29] M. Braga, C. Silva, I. Andréa e H. & Adams, Inibidores da bomba de protões: Revisão e análise farmacoeconómica, Vol.37, nº2, pp. 19-32, 2011.
- [30] M. Wolfe e G. Sachs, “Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease and stress- related erodive syndrome,” *Gastroenterology*, vol. 118,nº2, pp.9-31, 2000.
- [31] V. Bartoli, G. Oliveira, L. Silva, Y. Sinhorin, “Gastroesophageal Reflux Disease,” *GBrazilian Journal of Health Review*, vol. 4, nº 3, pp. 14245- 14253, 2021.
- [32] J. Kim, J. Blackett e D. Jodorkovsky, “Strategies for Effective Discontinuation of Proton Pump Inhibitors,” *Esophagus* , vol. 20, nº6, pp.2-4, 2018.
- [33] T. Furuta, K. Ohashi, T. Kamata, M. Takashima, K. Kosuge, T. Kawasaki, H. Hanai e T. Kubota, “Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for Helicobacter pylori infection and peptic ulcer,” *Ann Intern Med*, vol. 129, nº 12, pp. 1027-1030, 1998.

- [34] J. Goldstein, "Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily.," *Br J Clin Pharmacol*, vol. 52, n° 4, pp. 349-355, 2001.
- [35] T. Furuta, N. Shirai, F. Watanabe, S. Honda, K. Takeuchi, T. Iida, Y. Sato e M. Kajimura, "Effect of cytochrome P4502C19 genotypic differences on cure rates for gastroesophageal reflux disease by lansoprazole," *Clin Pharmacol Ther.*, vol. 69, n° 3, pp. 158-168, 2001.
- [36] K. Gedda, D. Scott, M. Besancon, G. Sachs "Turnover of the Gastric H<sup>+</sup> , K<sup>+</sup> - Adenosine Triphosphatase alfa Subunit and Effect on Inhibition of Rat Gastric Acid Secretion," *Gastroenterology*, vol. 109 n° 4, pp.1134-1141, 1995.
- [37] K. Kamakrishnan e R. Salinas, "Peptic Ulcer Disease," *Am Fam Physician*, vol. 76, n° 7, pp. 1008-1010, 2007.
- [38] A. Lanas e F. Chan, "Peptic ulcer disease," *The Lancet*, vol. 390, pp. 613-624, 2017.
- [39] T.Malik, K Singh, "Peptic Ulcer Disease," 2021.
- [40] Direção Geral de Saúde, Norma no 036/2011 "Supressão Ácida: "Utilização dos Inibidores da Bomba de Protões e das suas Alternativas Terapêuticas," Lisboa; Direção Geral de Saúde; 2011.
- [41] A. Nasi, J. Prado, I Cecconello, "Doença do Refluxo Gastroesofágico ," *Gastroenterologia* , vol.43 n° 4, pp. 334-340, 2006.
- [42] G. Boekxstaens, O. Rohof, "Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux, " *Gastroenterology Clinics of North America*, vol.43 n°1, pp. 15-25, 2014.
- [43] R. Fass, "Proton-pump inhibitor therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease: putative mechanisms of failure," *Drugs*, vol. 11, p. 67, 2007.
- [44] Q. Shao, "Surgical management of Zollinger-Ellison syndrome: Classical considerations and current controversies," *World J Gastroenterol*, vol.25, n°32, pp. 4673-4681, 2019.
- [45] I. Epelboym e H. Mazeh, "Zollinger-Ellison Syndrome: Classical Considerations and Current Controversies," *Oncologist.*, vol. 19, n° 1, pp. 44-50, 2014.

- [46] T. Ito, G. Cadiot e R. Jensen, “Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome: Increasingly difficult,” *World J Gastroenterol.*, vol. 18, nº 39, pp. 5495-5503, 2012.
- [47] M. Ladeira, D. Salvadori e M. Rodrigues, “Biopatologia do Helicobacter Pilory,” Vol. 39, nº 4, pp. 335-342 , 2003.
- [48] K. Cheung e W. Leung, “Long-term use of proton-pump inhibitors and risk of gastric cancer: a review of the current evidence,” *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, vol.12, 2019.
- [49] K. Cheung, E. Chan e A. Wong, “Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for Helicobacter pylori: a population-based study,” *Stomach*, vol.67, nº1, pp. 28-35, 2018.
- [50] Sociedade Portuguesa de Gastronterologia, “Normas de Orientação Clínica. Helicobacter pylori,” Publicação, SPG nº1, 2007.
- [51] A. Thomson, M. Sauve e N. Kassam, “Safety of the long-term use of proton pump inhibitors,” *World Journal of Gastroenterology*, vol. 16, nº 19, pp.2323-2330, 2010.
- [52] P. Katz, L. Gerson e M. Vela, F. Marcelo, “ Guidelines for the diagnosis and management of Gastroesophageal Reflux Disease,” *American Journal of Gastroenterology*, vol. 108, nº 3, pp. 308-328, 2013.
- [53] Direcção-Geral de Saúde, “Supressão Ácida: Utilização dos Inibidores da Bomba de Protões e das suas Alternativas Terapêuticas,” [Online]. Available: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0362011-de-30092011-jpg.aspx>. [Acedido em Janeiro 2021].
- [54] J. Labenz, K. Peterson, W. Rosch e H. Koelz, “A summary of Food and Drug Administration-reported adverse events and drug interactions occurring during therapy with omeprazole, lansoprazole and pantoprazole,” *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 17, 2003.
- [55] J. Horn e P. Hansten, “Protease Inhibitors and PPIs,” [Online]. Available: <https://www.pharmacytimes.com/view/2008-10-8734>Protease Inhibitors and PPIs (pharmacytimes.com) [Acedido em novembro 2021].

- [56] S. Bezabeh e A. Mackey, “Accumulating Evidence for a Drug–Drug Interaction Between Methotrexate and Proton Pump Inhibitors,” *Oncologist*, vol. 17, nº 4, pp.550-554, 2012.
- [57] K. Hansen, A. Jones, M. Lindstrom, L. Davis, T. Ziegler e A. Penniston, “Do proton pump inhibitors decrease calcium absorption?,” *J Bone Miner Res*, vol. 25, pp. 2786-2795, 2010.
- [58] D. Freedberg, “The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association,” *Gastroenterology*, vol. 152, nº 4,pp.706-715, 2017.
- [59] L. Laine, D. Ahnen, C. McClain, E. Solcia e J. Walsh, “Potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors,” *Aliment Pharmacol Ther.* , vol. 15, nº 7, pp. 1085-1086, 2001.
- [60] A. Gomes e A. Simón, “Inibidores da Bomba de Protões,” *Ordem dos Farmacêuticos, Centro de Informação Do Medicament*, nº 1, Lisboa,2017.
- [61] A. Koyyada, “Long-term use of proton pump inhibitors as a risk factor for various adverse manifestations,” *Therapies*, vol. 76, nº 1pp. 13-21, 2021
- [62] T. Ali e D. Roberts, “Long-term Safety Concerns with Proton Pump Inhibitors,” *The American Journal of Medicine*, vol. 122, nº 10, pp. 896-903, 2009.
- [63] R. A., “The Risk of Community-Acquired Enteric Infection in Proton Pump Inhibitor Therapy: Systematic Review and Meta-analysis,” *Annals of Pharmacotherapy*, vol. 52, nº 7, pp. 613-622, 2018.
- [64] B. Thong, “Proton Pump Inhibitors and Fracture Risk: A Review of Current Evidence and Mechanisms Involved,” *Int. J. Environ. Res. Public Health* , vol. 16, nº 9,pp.1579, 2019.
- [65] I. L. T. Tsau, “Proton Pump Inhibitors Augment the Risk of Major Adverse Cardiovascular Events and End-Stage Renal Disease in Patients With Acute Kidney Injury After Temporary Dialysis,” *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol. 107, nº 6, pp. 1434-1445, 2020.

- [66] Y. Kinoshita, N. Ishimura e S. Ishihara, “Advantages and disadvantages of long-term proton pump inhibitor use,” *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, vol. 24, n° 2, pp. 182-196, 2018.
- [67] M. Berna, K. Hoffmann, J. Serrano, F. Gibril e R. Jensen, “Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: I. Prospective study of fasting serum gastrin in 309 patients from the National Institutes of Health and comparison with 2229 cases from the literature,” *Medicine (Baltimore)*, vol. 85, n° 6, pp. 295-330, 2006.
- [68] M. e. a. Perrier, “Total gastrectomy for severe proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia in a MEN1/Zollinger Ellison syndrome patient,” *Pancreatology*, vol. 21, n° 1, pp. 236-239, 2021.
- [69] D. Metz, G. Cadiot, P. Poitras e T. J. R. Ito, “Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome in the era of PPIs, faulty gastrin assays, sensitive imaging and limited access to acid secretory testing,” *Int J Endocr Oncol.*, vol. 4, n° 4, pp. 167-185, 2017.
- [70] P. Malfertheiner, A. Kandulski e M. Venerito, “Proton-pump inhibitors: Understanding the complications and risks,” *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, vol. 14, n° 2, pp. 697-710, 2017.
- [71] D. Stojanov, G. Koraćević, D. Stojanov, M. Koraćević e N. Ignjatović, “Rebound phenomenon of proton pump inhibitor therapy,” *Acta Medica Medianae*, vol.60, n°2. pp. 64-68, 2021.
- [72] J. Freston, “Omeprazole, hypergastrinemia, and gastric carcinoid tumors,” *Ann Intern Med*, vol. 121, n° 3, pp. 231-233, 1994.
- [73] E. van Soest, L. van Rossum, J. Dieleman e M. van Oijen, “Proton pump inhibitors and the risk of colorectal cancer,” *Am J Gastroenterol*, vol. 103, n° 4, pp. 966-973, 2008.
- [74] J. William e J. Danziger, “Magnesium Deficiency and Proton-Pump Inhibitor Use: A Clinical Review,” *The Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 56, pp. 660-668, 2016.
- [75] T. Cundy e A. Dissanayake, “Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors,” *Clinical Endocrinology*, vol. 69, pp. 338-341, 2008.

- [76] W. Cheungpasitporn, C. Thongprayoon, W. Kittanamongkolchai, N. Srivali, P. Edmonds, P. Ungprasert, O. O'Corragain, S. Korpaisarn e S. Erickson, "Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies," *Ren Fail*, vol. 37, n° 7, pp. 1237-1241, 2015.
- [77] E. Hoorn, J. van der Hoek, R. de Man e E. Kuipers, "A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia," *Am J Kidney Dis*, vol. 56, n° 1, pp. 112-116, 2010.
- [78] B. Hansen, "Hypomagnesemia as a potentially life-threatening adverse effect of omeprazole," *Oxf Med Case Reports*, vol. 7, pp. 147-149, 2016.
- [79] M. Hess, J. Hoenderop, R. Bindels e J. Drenth, "Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition," *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 36, n° 5, pp. 405-413, 2012.
- [80] M.Krag, *et al* , "Proton Pump Inhibitor - Associated Hypomagnesemia: What Do FDA Data Tell Us?," *The Annals of Pharmacotherapy*, vol. 47, pp. 773-780, 2013.
- [81] M. Chowdhry, K. Shah, S. Kemper, D. Zekan, W. Carter e B. McJunkin, "Proton pump inhibitors not associated with hypomagnesemia, regardless of dose or concomitant diuretic use," *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 33, n°10, pp. 21717-1721, 2018.
- [82] A. Yoldemir, S. Zeren Ozturk e M. e. a. Akarsu, "Is there a correlation between hypomagnesemia linked to long-term proton pump inhibitor use and the active agent?," *Wien Klin Wochenschr*, vol.134, pp.104-109, 2021.
- [83] C. Gyawali, "Proton Pump Inhibitors in Gastroesophageal Reflux Disease: Friend or Foe," *Curr Gastroenterol Rep*, vol. 19, n° 9, pp.46, 2017.
- [84] T. Poly, M. Islam e H. Yang, "Proton pump inhibitors and risk of hip fracture: a meta-analysis of observational studies," *Osteoporos Int*, vol. 30, n°1, pp.103-114, 2019.
- [85] S. Hussain, A. Siddiqui e A. Habib, "Proton pump inhibitors' use and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis," *Rheumatol Int* , vol. 38, n°11, 1999-2014, 2018.

- [86] A. Nehra e J. Alexander, “Proton Pump Inhibitors: Review of Emerging Concerns,” *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 93, n° 2, pp. 240-246, 2018.
- [87] H. Khalili, “Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study,” *BMJ*, 2012.
- [88] S. Stabler, “Clinical practice. Vitamin B12 deficiency.,” *N Engl J Med.*, vol. 368, n° 2, pp. 149-60, 2013.
- [89] R. Green, “Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist,” *Blood*, vol.129, n°19, pp. 2603-2611, 2017.
- [90] W. den Elzen, Y. Groeneveld, W. de Ruijter, J. Souverijn e S. le Cessie, “Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals,” *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 27, n° 6, pp. 491-497, 2008.
- [91] A. Thomson, M. Sauve, N. Kassam e H. Kamitakahara, “Safety of the long-term use of proton pump inhibitors,” *World J Gastroenterol.*, vol. 16, n° 19, pp. 2323-30, 2010.
- [92] H. Qorraaj-Bytyqi, R. Hoxha, S. Sadiku, I. Bajraktari, M. Sopjani, K. Thaçi, S. Thaçi e E. Bahtiri, “Proton Pump Inhibitors Intake and Iron and Vitamin B12 Status: A Prospective Comparative Study with a Follow up of 12 Months,” *Open Access Maced J Med Sci*, vol. 6, n° 3, pp. 442-446, 2018.
- [93] S. Damodharan, G. Raj e M. Sakthibalan, “Effect of long-term acid suppression therapy with proton pump inhibitors or H2 receptor blockers on serum vitamin B12 levels in elderly population,” *Ir J Med Sci*, vol. 190, pp. 1231-1217, 2021.
- [94] H. Nuzhat e F. Salim-Ur-Rehman, “Food Fortification Strategy—Preventing Iron Deficiency Anemia: A Review,” *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, vol. 47, n° 3, pp. 259-265, 2007.
- [95] C. Camaschella, “Iron-deficiency anemia,” *N Engl J Med*, vol. 372, n° 19, pp. 1832-1843, 2015.
- [96] N. Kassebaum, R. Jasrasaria, M. Naghavi, S. Wulf, N. Johns e R. Lozano, “A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010,” *Blood*, vol. 123, n° 5, pp. 615-624, 2014.

- [97] J. Heidelbaugh, "Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications," *Ther Adv drug Saf.*, vol. 4, n° 3, pp. 125-133, 2013.
- [98] K. McColl, "Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron," *Am J Gastroenterol*, 2009.
- [99] J. Lam, J. Schneider, C. Quesenberry e D. Corley, "Proton Pump Inhibitor and Histamine-2 Receptor Antagonist Use and Iron Deficiency," *Gastroenterology*, vol. 152, n° 4, pp.822-829, 2017.
- [100] A. Ajmera, G. Shastri, M. Gajera e T. Judge, "Suboptimal response to ferrous sulfate in iron-deficient patients taking omeprazole," *American Journal of Therapeutics*, vol. 19, n° 3, pp. 185-189, 2012.
- [101] N. Pereira, "Infecção pelo Clostridium difficile," *JBM*, vol.102, n°5, pp. 27-49, 2014.
- [102] Medscape, "Nearly half a million Americans suffer from C. difficile infections in single year," 2016. [Online]. © by WEBMDLLC.Available: WWW:URL:[http://img.medscape.com/news/2015/cdc\\_150225\\_c\\_difficile\\_800x600.jpg](http://img.medscape.com/news/2015/cdc_150225_c_difficile_800x600.jpg). [Acedido em maio 2021].
- [103] L. McDonald, "Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA).," *Clin Infect Dis*, vol. 66, n° 7, 2018.
- [104] S. Naggie, B. Miller, K. Zuzak, B. Pence e A. Mayo, "A case-control study of community-associated Clostridium difficile infection: no role for proton pump inhibitors," *Am J Med*, vol. 124, n° 3, 2011.
- [105] C. Kwok, A. Arthur e C. Anibueze, "Risk of Clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis," *Am J Gastroenterol*, vol. 107, n° 7, 2012.
- [106] K. Neal e H. Scott, "Omeprazole as a risk factor for campylobacter gastroenteritis: case-control study," *BMJ*, vol. 312, n°7028, 1996.
- [107] S. Kader, A. Mansour e Z. Mohran, "A study on the relation between proton pump inhibitor and gastric giardiasis," *J Egypt Soc Parasitol*, vol. 28, n° 1, 1998.

- [108 R. Tariq, S. Singh, A. Gupta, D. Pardi e S. Khanna, “Association of Gastric Acid Suppression With Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-analysis,” *JAMA Intern Med*, vol.177, n°6, 2017.
- [109 I. Reid, S. Bristow e M. Bolland, “Calcium supplements: benefits and risks,” *J Int Med*, vol.278, pp. 354-368, 2015.
- [110 A. Sangouni, “A narrative review on effects of vitamin D on main risk factors and severity of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease,” *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, vol.13, n°3, pp. 2260-2265, 2019.
- [111 G.Diaz de Barboza, S. Guizzardi, L. Moine, N. Talamoni, “Oxidative stress, antioxidants and intestinal calcium absorption,” *World journal of gastroenterology*, vol. 23, n° 16, p. 2841–2853, 2017.
- [112 Y. Yang, J. Lewis, S. Epstein e D. Metz, “Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture,” *JAMA* , vol. 296, n°24, pp. 2947–2953, 2006.
- [113 M. B. O’Connell, D. M. Madden, A. M. Murray, R. P. Heaney e L. J. & Kerzner, “Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: A randomized crossover trial,” *American Journal of Medicine*, vol. 118, n° 7, pp. 778-781, 2005.
- [114 M. J. Wright, R. R. Sullivan, E. Gaffney-Stomberg e D. Caseria, “Inhibiting gastric acid production does not affect intestinal calcium absorption in young, healthy individuals: A randomized, crossover, controlled clinical trial,” *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 25, n° 10, pp. 2205-2211, 2010.
- [115 P. Vestergaard, L. Rejnmark e L. Mosekilde, “Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture,” *Calcified Tissue International*, vol. 79, n° 2, pp. 76-83, 2006.
- [116 E. Yu, T. Blackwell, K. Ensrud, T. Hillier, N. Lane, E. Orwoll e D. Bauer, “Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults,” *Calcif Tissue Int*, vol. 83, n° 4, pp. 251-9, 2008.
- [117 D. Corley, A. Kubo, W. Zhao e C. Quesenberry, “Proton Pump Inhibitors and Histamine-2 Receptor Antagonists are Associated with Hip Fractures among At-Risk Patients,” *Gastroenterology*, vol. 93, n° 1, pp. 93-101, 2010.

- [118 G. Cui, U. Syversen e C. Zhao, “Long-term omeprazole treatment suppresses  
] body weight gain and bone mineralization in young male rats,” *Scand J Gastro* ,  
vol. 36, n°10, pp. 1011-1015, 2001.
- [119 L. Targownik, L. Lix, S. Leung e W. Leslie, “Proton-pump inhibitor use is not  
] associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss,”  
*Gastroenterology*, vol. 138, n°3, pp. 896-904, 2010.
- [120 S. Mukku, *et al*, “High-Definition Transcranial direct current stimulation (HD-  
] TDCS) for auditory hallucinations in dementia,” *Asian J Psy*, vol. 36, pp. 102-  
105, 2018.
- [121 Alzheimer’s Disease International , “World Alzheimer Report 2015: The global  
] impact of dementia,” London, 2015.
- [122 Organisation for Economic Cooperation and Development , OECD (2017),  
] Health at a Glance 2017: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris.  
[http://dx.doi.org/10.1787/health\\_glance-2017-en](http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2017-en) .
- [123 W. Gomm, K. Von Holt, F. Thomé, K. Broich e W. Maier, “Association of  
] proton pump inhibitors with risk of dementia: A pharmacoepidemiological claims  
data analysis,” *JAMA Neurolog* , vol. 73, n° 4, pp. 410-416, 2016.
- [124 A. Booker, L. E. Jacob, M. Rapp, J. Bohlken e K. Kostev, “Risk factors for  
] dementia diagnosis in German primary care practices,” *Int Psychogeriatrics*, vol.  
28, n° 7, pp. 1059-1065, 2016.
- [125 B. Lazarus, Y. Chen, F. Wilson, Y. Sang, A. Chang, J. Coresh e M. Grams,  
] “Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease,” *JAMA*  
*Intern Med*, vol. 176, n° 2, 2016.
- [126 T. Antoniou, E. M. Macdonald, S. Hollands e T. Gomes, “Proton pump inhibitors  
] and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort  
study,” *CMAJ Open*, vol. 3, n° 2, pp. 166-171, 2015.
- [127 D. G. Klepser, D. S. Collier e G. L. Cochran, “Proton pump inhibitors and acute  
] kidney injury: A nested case-control study,” *BMC Nephrology*, vol. 14, n° 1, pp.2-  
7, 2013.

- [128 B. Lazarus, Y. Chen, F. Wilson, Y. Sang, A. Chang, J. Coresh e M. Grams,  
] “Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Chronic Kidney Disease,” *JAMA Intern Med*, vol. 176, n° 2, pp. 238-46, 2016.
- [129 D. Klatte, A. Gasparini, H. Xu, P. de Deco e M. Trevisan, “Association Between  
] Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Progression of Chronic Kidney Disease,” *Gastroenterology*, vol. 153, n° 3, pp.702-710, 2017.
- [130 C. Vedove, J. Simon e G. Girolomoni, “Drug-induced lupus erythematosus with  
] emphasis on skin manifestations and the role of anti-TNF $\alpha$  agents,” *J Dtsch Dermatol*, vol. 10, n° 12, pp. 889-97, 2012.
- [131 N. Aggarwal, “Drug-Induced Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus  
] Associated with Proton Pump Inhibitors,” *Drugs Real World Outcomes*, vol. 3, n° 2, pp. 145-154, 2016.
- [132 M. Sarkar, S. Hennessy e Y. Yang, “Proton-pump inhibitor use and the risk for  
] community-acquired pneumonia,” *Ann Intern Med*, vol. 149, n° 6, pp. 391-398, 2008.
- [133 A. Jena, “Confounding in the association of proton pump inhibitor use with risk  
] of community-acquired pneumonia,” *J Gen Intern Med*, vol. 28, n° 2, pp. 223-30, 2013.
- [134 K. Filion, D. Chateau e L. Targownik, “Proton pump inhibitors and the risk of  
] hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis,” *Gut*, vol. 63, n° 4, pp. 552-558, 2014.
- [135 C. Eom, *et al*, “Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a meta-  
] analysis,” *Canadian Medical Association*, vol. 183, n° 3, pp. 297-307, 2011.
- [136 A. A. Lambert, J. O. Lam, J. J. Paik, C. Ugarte-Gil e M. B. Drummond, “Risk of  
] community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: A systematic review and meta-analysis,” *PLoS One*, vol. 10, n° 6, pp. 1-18, 2015.
- [137 S. Dublin, R. Walker, M. Jackson, J. Nelson, N. Weiss e L. Jackson, “Use of  
] proton pump inhibitors and H2 blockers and risk of pneumonia in older adults: a population-based case-control study.,” *National of Health Institutes*, vol. 19, n° 8, pp. 792-802, 2010.

- [138 T. Singhal, “A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19),” *The Indian Journal of Pediatrics* volume, vol. 87, n° 4, pp. 281–286, 2020.
- [139 G. Li, “Coronavirus infections and immune responses,” *Journal of Medical Virology*, vol. 92, n° 4, pp.424-432, 2020.
- [140 C. Alamario, W. Chey e B. Spiegel, “Increased Risk of COVID-19 Among Users of Proton Pump Inhibitors,” *Am J Gastro*, 2020.
- [141 P. Haastrup, “Strategies for discontinuation of proton pump inhibitors: a systematic review,” *Family Practice*, vol. 31, n° 6, pp. 625-630, 2014.
- [142 E. Björnsson, H. Abrahamsson, M. Simrén, N. Mattsson, C. Jensen, P. Agerforz e A. Kilander, “Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-controlled trial,” *Aliment Pharmacol Ther*, vol.24, n° 6, pp. 24, 2006.
- [143 M. Wolfe e G. Sachs, “Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome,” *Gastroenterology*, vol. 118, n°2, 2000.
- [144 Direção-Geral de Saúde, Noma no 18/2016 - “Reconciliação da Medicação” Lisboa: Direção Geral da Saúde; 2016.
- [145 C. Hart e e. a. , “A Program Using Pharmacy Technicians to Collect Medication Histories in the Emergency Department,” *Pharmacy and Therapeutics*, vol. 40, n° 1, pp. 56-61, 2015.
- [146 F. Nunes, J. Anderson e L. Martins, “Patient reactions to community pharmacies’ roles: evidence from the Portuguese market,” *Health Expectations*, vol.18 pp. 2853-2864, 2015.
- [147 J. Tisdale e D. Miller, “Drug-induced Diseases: Prevention, Detection, and Management,” *Bethesda: American Society of Health - System Pharmacist*, 2010.
- [148 J. Gregório, A. Cavaco e L. Lapão, “A scenario-planning approach to human resources for health: the case of community pharmacists in Portugal,” *Human Resources for Health* volume, 2014.

- [149 J. Félix, “Social and economic value of Portuguese community pharmacies in health care,” *BMC Health Services Research*, vo.17, nº1, pp.66, 2017.
- [150 L. McCarthy e e. al, “Medication reconciliation interventions in ambulatory care: A scoping review,” *American Journal of Health-System Pharmacy*, vol. 73, nº 22, pp. 1845-1857, 2016.
- [151 D. Ren, “Appropriate use and stewardship of proton-pump inhibitors,” *US Pharmacist*, vol. 44, nº 12, pp. 25-31, 2019.
- [152 Y. Zhang e e. al, “Impact of interventions targeting the inappropriate use of proton-pump inhibitors by clinical pharmacists in a hepatobiliary surgery department,” *J Clin Pharm Ther.*, vol. 46, pp. 149-157, 2021.
- [153 H. Boardman e G. Heeley, “The role of the pharmacist in the selection and use of over-the-counter proton-pump inhibitors,” *Int J Clin Pharm*, vol. 37, pp. 709-716, 2015.
- [154 J. Taylor, E. Landry, L. Lalonde e R. Tsuyuki, “Results of a national survey on over-the-counter medicines, Part 1: Pharmacist opinion on current scheduling status,” *Can Pharm J (Ott)*, vol. 145, nº1, pp.40-44, 2012.
- [155 L. Lalonde, R. Tsuyuki, E. Landry e J. Taylor, “Results of a national survey on OTC medicines, Part 2: Do pharmacists support switching prescription agents to over-the-counter status?,” *Can Pharm J (Ott)*. vol.145, nº2, pp.73-76, 2012.