



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

ARTHUR BISPO DE ALMEIDA PINTO
LUÍS OTÁVIO AMARANTE FRANCO

INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS, SEGURANÇA E EFEITOS ADVERSOS:
REVISÃO SISTEMÁTICA

BRASÍLIA

2022



ARTHUR BISPO DE ALMEIDA PINTO
LUÍS OTÁVIO AMARANTE FRANCO

**INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS, SEGURANÇA E EFEITOS ADVERSOS:
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e Pesquisa.
Orientação: Ricardo Jacarandá de Faria

BRASÍLIA

2022

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho aos meus pais, a Deus e à minha namorada Beatriz (Arthur).

Dedico esse trabalho ao Cadu, meu companheiro de todas as horas.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao nosso orientador, Dr. Ricardo Jacarandá, por ter acompanhado de perto nosso projeto e ter possibilitado a finalização dessa pesquisa com maestria.

EPÍGRAFE

As raízes dos estudos são amargas, mas seus frutos são doces

- Aristóteles

RESUMO

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) atuam suprimindo a acidez gástrica, sendo extremamente eficientes e uma das classes medicamentosas mais prescritas no mundo. Apesar de sua popularidade, o seu uso prolongado pode acarretar em degeneração no organismo, como o aumento do risco de demência, alterações ósseas e risco cardiovascular. Este trabalho tem como objetivo compreender os principais efeitos adversos relacionados ao uso dos inibidores da bomba de prótons a longo prazo. Para este trabalho, conduziu-se uma revisão sistemática, com base no protocolo PRISMA, o qual objetiva amplificar a qualidade de revisões sistemáticas. Foram identificados 694 estudos, dos quais 32 foram incluídos nesta revisão. Todos os estudos foram realizados em humanos e foram classificados em alta qualidade metodológica conforme as ferramentas da JBI. A maior parte dos estudos foi conduzida nos Estados Unidos (25%, n=8), sendo que não houve muita distinção quanto ao tipo de IBP utilizado. Os eventos cardiovasculares foram os mais estudados (53,1%, n=17), apresentando uma íntima associação com os IBPs, principalmente quando associados a anticoagulantes orais, como o clopidogrel. A relação entre a classe medicamentosa com alterações ósseas (28,1%, n=9) corroborou com o que já é bem consolidado na literatura, podendo ser evidenciada, inclusive, em pacientes que já possuíam patologias de base, como hepatite C. Os estudos que analisaram o vínculo entre os IBPs e a demência foram mínimos (25%, n=8), dos quais a maioria obteve resultados em que tal associação não se mostrou estatisticamente significativa. Conclui-se, portanto, que os achados desta revisão corroboram com o que já é estabelecido na literatura. O uso de IBPs deve ser realizado com cautela e conforme receita médica. Além disto, cabe à classe médica prescrever tal medicação apenas quando bem indicada, se atendo, principalmente, à dose, duração e polifarmácia, a fim de se evitar os efeitos adversos estudados nesta pesquisa.

Palavras Chave: inibidores de bomba de prótons; eventos cardiovasculares; osteoporose; demência.

LISTAS DE FIGURAS, TABELAS, QUADROS, GRÁFICOS, SÍMBOLOS E ABREVIações

Figura 1 - Fluxograma de Seleção dos Artigos (página 26)

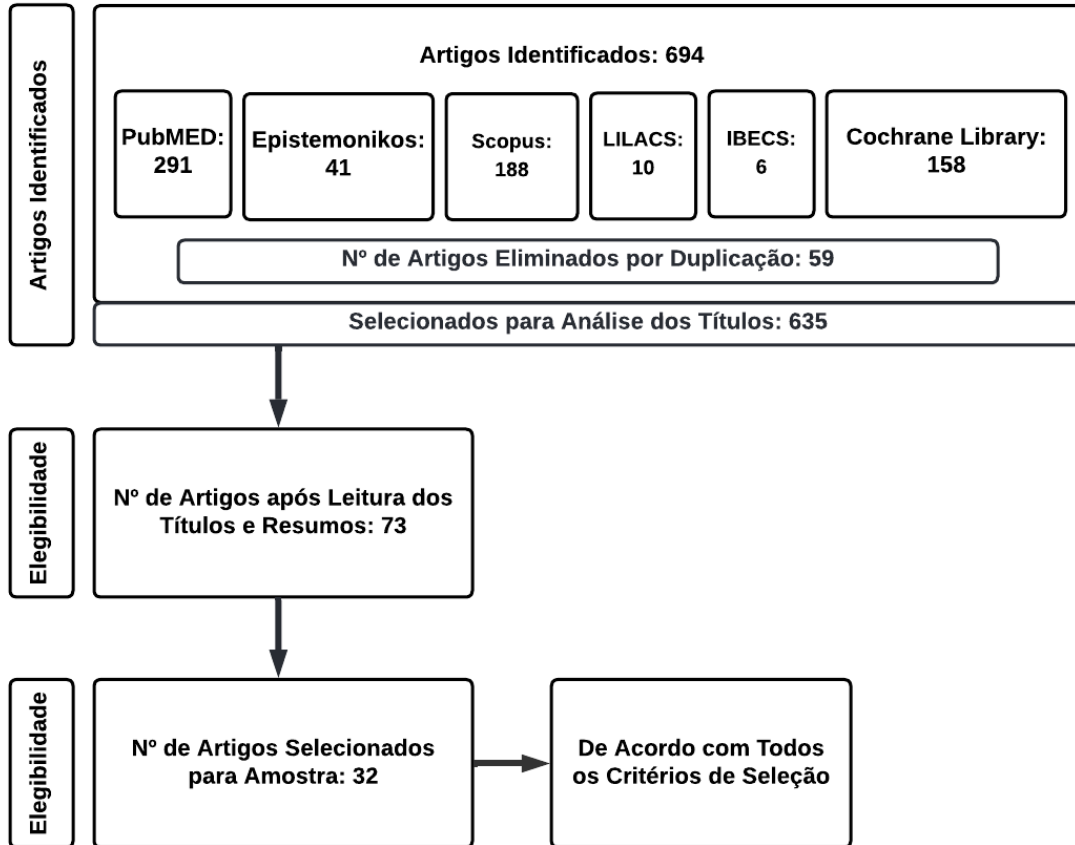


Tabela 1 - Dados dos Artigos Incluídos (página 26)

Autor	Objetivo	População	Duração	Conclusão
Wu et al., 2021	Examinar a associação entre 6 tipos de IBPs e eventos demenciais	2.396 casos de IBP, bem como 24.920 casos de drogas anticolinérgicas (AC) e 9.667 casos de drogas benzodiazepinas (BD) como controles positivos, com evento de demência relatado por profissionais de saúde"	16 anos	Não se descobriu nenhuma associação entre o uso de IBP e o evento de demência, mesmo no caso de terapia de longo prazo com IBP.
Lochhead et al., 2017	examinar associações entre uso de IBP e desempenho em testes de função cognitiva	13.874 mulheres usuárias de IBP AH2	2 anos	Não observaram uma associação convincente entre o uso de IBP e a função cognitiva.
Goodman et al., 2012	examinar a relação entre o uso de IBP e eventos cardiovasculares de 1 ano em pacientes com síndrome coronariana	18.624 pacientes foram aleatoriamente designados para clopidogrel (n = 9.291; dose de ataque de 300 mg, dose de manutenção diária de 75 mg) ou ticagrelor (n = 9.333; dose de	1 ano	A associação entre o uso de IBP e eventos adversos pode ser devido a fatores de confusão, sendo que o uso de IBP é mais um marcador do que uma

	aguda randomizados para clopidogrel ou ticagrelor	ataque de 180 mg, dose de manutenção de 90 mg duas vezes ao dia).		causa de taxas mais altas de eventos cardiovasculares.
Gomm et al., 2016	Examinar a associação entre o uso de IBPs e o risco de demência incidente em idosos.	73.679 participantes com 75 anos de idade ou mais e sem demência no início do estudo	7 anos	Evitar a medicação IBP pode prevenir o desenvolvimento de demência.
Chitose et al., 2011	examinar o efeito do inibidor da bomba de prótons (IBP) sobre os resultados clínicos em pacientes japoneses submetidos ao implante de stent coronário.	1.270 pacientes (915 homens, 69 anos) foram inscritos e a terapia antiplaquetária dupla de aspirina e um derivado tienopiridínico foi prescrita (clopidogrel 630, ticlopidina 640). Os pacientes foram divididos em 2 grupos tratados com ou sem IBP. IBP foi administrado em 331 casos (26%) e não IBP em 939 (74%).	18 meses	A ingestão de IBP não foi associado a um risco aumentado de desfechos clínicos adversos em pacientes tratados com stents.
Chen et al., 2020	avaliar a associação da exposição cumulativa a antagonistas do receptor de histamina 2 (H2RAs) e inibidores da bomba de prótons (IBPs) com risco de demência em uma coorte asiática idosa com idade ≥ 65 anos	Pacientes que iniciaram H2RA (coorte de usuários de H2RA, n = 21.449) ou IBP (coorte de usuários de IBP, n = 6.584) e aqueles sem prescrição para H2RA (coorte de não usuários de H2RA, n = 21.449) ou IBP (coorte de não usuários de IBPs coorte de usuários, n = 6.584) entre 1º de janeiro de 2000 e 31 de dezembro de 2005, sem histórico prévio de demência	13 anos	exposições a H2RAs e IBPs estão associadas ao aumento do risco de demência
Burkard et al., 2011	Investigar se há risco aumentado de eventos cardíacos com terapia combinada de clopidogrel e inibidores da bomba de prótons (IBPs) após intervenção coronária percutânea (ICP).	todos os 801 pacientes submetidos a ICP receberam 6 meses de clopidogrel e foram analisados quanto ao uso de terapia com IBP (109)	3 anos	Em uma população de ICP do mundo real, a combinação de IBPs e clopidogrel foi associada a uma duplicação das taxas de IAM após 3 anos. Mesmo após a correção dos fatores de confusão, o uso concomitante de IBP permaneceu como um preditor independente de desfecho, enfatizando a importância clínica dessa interação medicamentosa.
Park et al., 2020	comparar o risco de fratura osteoporótica entre usuários de IBP e usuários apenas de H2RA	mulheres coreanas idosas que foram submetidas a medidas de densidade mineral óssea durante o exame médico de transição de vida de 66 anos entre 2009 e 2014. Os sujeitos do estudo incluíram 8.903 casos diagnosticados com novas fraturas osteoporóticas e 44.515 controles pareados	6 anos	O uso de IBP foi associado a um risco aumentado de fraturas osteoporóticas em mulheres coreanas idosas, particularmente entre aquelas que usaram IBP no último ano ou por mais de um ano.
Park et al., 2020	investigar o risco de fraturas osteoporóticas em usuários de IBP em comparação com usuários de antagonistas do receptor de histamina-2 (H2RA) e a associação entre fraturas e a duração e uso regular de IBP.	pacientes ≥ 50 anos de idade, sem fraturas prévias, recém prescritos com IBP ou H2RA e diagnosticados com úlcera péptica ou DRGE	9 anos	O risco de fratura osteoporótica aumentou com a duração do uso de IBP, especialmente quando o IBP foi usado por ≥ 1 ano e regularmente nos últimos 1 ano.
Xingyang et al., 2016	avaliar o efeito do uso concomitante de IBP em pacientes com acidente	535 pacientes com AVC isquêmico recebendo clopidogrel, 166 dos	6 meses	O uso concomitante de IBPs e clopidogrel em pacientes com SI pode não estar associado a

	vascular cerebral isquêmico (SI) recebendo clopidogrel.	quais estavam tomando IBPs concomitantemente.		um risco aumentado de RIS, IAM ou morte vascular.
Aihara et al., 2012	avaliar se a terapia combinada de clopidogrel e inibidores da bomba de prótons (IBPs) causa um número maior de eventos cardiovasculares do que o clopidogrel sozinho em pacientes japoneses.	1.887 pacientes tratados com clopidogrel após implante de stent coronário foram incluídos. Todos os indivíduos foram classificados em dois grupos de acordo com o tratamento sem (n = 819) ou com (n = 1.068) IBP.	4 anos	Não foi observada associação significativa entre o uso de IBP e o desfecho primário na população japonesa, enquanto o uso de IBP resultou em uma redução significativa na taxa de sangramento gastrointestinal
Bahtiri et al., 2015	determinar a associação do regime de tratamento com IBP com a alteração de 12 meses na DMO da coluna lombar, colo do fêmur e quadril total, com uso de avaliação longitudinal da DMO.	indivíduos regularmente ativos, com idade entre 18 e 65 anos, e em uso de IBPs como terapia de manutenção gastroprotetora de longo prazo em associação com o uso prolongado de AINEs.	1 ano	Em comparação com a linha de base, 12 meses de tratamento com IBP resultaram em escores T do colo do fêmur inferior e da DMO total do quadril. Entre os quatro IBPs estudados, apenas o esomeprazol foi associado de forma independente a uma redução significativa da DMO, enquanto o omeprazol não teve efeitos sobre a DMO.
Chandrasekhar et al., 2016	examinar o registro PARIS de grande escala para resultados clínicos em usuários e não usuários de IBP tratados com aspirina e clopidogrel após o implante de stent coronário.	Dos 5.018 pacientes inscritos no registro, as informações sobre o uso de IBP estavam disponíveis em 4.635 pacientes com idade média de 64,4 +- 11,4 anos.	1 ano e 5 meses	Em pacientes tratados com ICP com clopidogrel, o risco ajustado de 2 anos de MACE e NACE foi significativamente maior em usuários de IBP devido a maior TLR em comparação com não usuários de IBP, sem diferença no sangramento. O uso de IBP foi associado a menor incidência de interrupção de DAPT sem um aumento no sangramento relacionado à interrupção em comparação com não usuários de IBP em DAPT.
Shi et al., 2020	explorar o efeito dos IBPs nos desfechos hospitalares quando coadministrados com clopidogrel em pacientes com IAM.	23.380 pacientes, dos quais: 15.792 administraram IBP; 7.588 não administraram IBP	1 ano e 9 meses	IBPs em combinação com clopidogrel foi associado com diminuição do risco de MACCE em pacientes com IAM, e pode ter uma tendência a mitigar a gravidade do sangramento gastrointestinal
Fusaro et al., 2019	avaliar a relação entre o uso de IBPs e fraturas ósseas e de quadril em pacientes em hemodiálise	27.097 pacientes de hemodiálise, dos quais 13.283 (49%) foram tratados com IBP e 13.814 não foram tratados (51%)	19 meses	O uso de IBPs requer cautela e avaliação criteriosa da relação riscos/benefícios em pacientes em hemodiálise.
Thomas et al., 2018	examinar a associação entre o uso de IBP e o risco de acidente vascular cerebral isquêmico e infarto do miocárdio em uma população nacional sem acidente vascular cerebral preexistente, infarto do miocárdio ou aterosclerose de extremidades	214.998 pacientes dentro de 6 meses após a endoscopia digestiva alta	6 anos	O uso de IBPs foi associado a riscos aumentados de acidente vascular cerebral isquêmico inicial e infarto do miocárdio, particularmente entre usuários de longo prazo e em altas doses.
Ouda et al. 2021	O objetivo deste estudo foi ajudar a esclarecer se e em que medida o uso concomitante de IBP aumenta o risco de eventos	99.836 pacientes, pacientes adultos (≥18 anos) no SPREDH que realizaram uma primeira ICP entre 1º de julho de 2005 e 31 de	14 anos	"Os achados de seu grande estudo de coorte de base populacional indicam que o grande grupo de pacientes que usa IBP junto com clopidogrel

	tromboembólicos maiores entre pacientes que usam clopidogrel após ICP em uma coorte grande e não selecionada.	dezembro de 2019, e foram tratados com clopidogrel		após ICP apresenta risco aumentado de eventos cardiovasculares graves em comparação com pacientes que usam clopidogrel somente após essa intervenção. "
Gray et al., 2017	determinar se a exposição cumulativa mais alta ao inibidor da bomba de prótons (PPI) está associada a um maior risco de demência.	3.484 participantes com 65 anos ou mais sem demência foram amostrados aleatoriamente de membros da área de Seattle. Os participantes foram inscritos durante três ondas: a coorte original entre 1994 e 1996 (n = 2.581), a coorte de expansão entre 2000 e 2003 (n = 811) e a inscrição contínua a partir de 2004.	5 anos	O uso de inibidores da bomba de prótons não foi associado ao risco de demência, mesmo para pessoas com alta exposição cumulativa.
Imfeld et al., 2018	estudar a associação entre o uso prolongado de IBPs e o risco de desenvolver DA ou demência vascular	41.029 pacientes com idade ≥65 anos com diagnóstico recente de DA ou DV	17 anos	Não encontrou nenhuma evidência para um risco aumentado de DA ou DV relacionado ao IBP
Chou et al., 2020	"investigar a associação entre uso de IBP e fratura de quadril (Hfx) em pacientes com DM2 "	398.885 pacientes (44.341 usuários de IBP; 354.544 não usuários)	8 anos	há um risco aumentado de Hfx em pacientes com DM2 recebendo tratamento de longo prazo com IBP.
Lin et al., 2017	avaliar a associação entre o uso de IBP e o risco de osteoporose, fratura de quadril e fratura vertebral entre sobreviventes de acidente vascular cerebral.	10.596 pacientes, sendo 5.298 pacientes atribuídos aos grupos de usuários e não usuários de PPI.	12 anos	O uso de IBP está associado a um risco aumentado de osteoporose, fratura de quadril e fratura vertebral em pacientes com acidente vascular cerebral.
Makunts et al. 2019	Análise do banco de dados do FDA Adverse Event Reporting System (FAERS/AERS) e identificamos aumentos significativos de relatos de demência DA e não DA, juntamente com aumento da associação com outros tipos de comprometimento de memória em pacientes com IBP.	"Para a coorte do IBP (n=732.696), de 10.324.033 registros, foram selecionados relatos em que rabeprazol, lansoprazol, pantoprazol, omeprazol e esomeprazol e dexlansoprazol foram selecionados, excluindo relatos com uso concomitante de ranitidina, famotidina, cimetidina e nizatidina. Para a coorte H2RA (n=162.189), relata onde ranitidina, famotidina, cimetidina e nizatidina foram usadas, excluindo o uso concomitante de IBP."	14 anos	Recomenda-se cautela e conscientização sobre essas possíveis RAMs. H2RAs e outras modalidades de tratamento podem ser consideradas em pacientes com alto risco de desenvolver deficiência de memória, neuropatia, deficiência auditiva e visual ou enxaqueca
Min et al., 2020	determinar se o uso de IBP aumenta o risco de fratura de quadril e explorar a interação com a osteoporose	371.806 participantes	11 anos	O uso de IBP está associado ao desenvolvimento de fraturas de quadril.
Maggio et al., 2013	investigamos se o uso de IBPs estava associado à mortalidade ou ao desfecho combinado de morte ou reinternação em uma	491 pacientes com 65 anos ou mais admitidos consecutivamente nas enfermarias de cuidados agudos e unidades de cuidados prolongados/reabilitação	1 ano	o uso de IBPs está associado a um risco excessivo de mortalidade em pacientes idosos que receberam alta de hospitais de cuidados agudos.

	população de pacientes idosos que receberam alta de hospitais de cuidados agudos durante um seguimento de 1 ano.			
Mello et al., 2012	A incidência de fraturas ósseas em uma população de pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV) com ou sem exposição a IBP	8.216 veteranos do sexo masculino positivos para anticorpos do HCV	10 anos	houve um risco aumentado de fraturas ósseas naqueles com exposição a 360 dias ou mais de inibidores da bomba de prótons.
Weisz et al., 2015	Examinar a relação entre o uso de IBP, reatividade plaquetária e resultados clínicos de longo prazo no ADAPT-DES.	Um total de 8.665 pacientes foram inscritos prospectivamente após a colocação bem-sucedida de DES entre 7 de janeiro de 2008 e 16 de setembro de 2010, em 11 centros médicos nos Estados Unidos e na Alemanha	2 anos	Em conclusão, em pacientes tratados com aspirina e clopidogrel após implantação bem-sucedida de DES no estudo prospectivo ADAPT-DES de grande escala, a administração concomitante de um IBP foi associada a HPR e a um aumento da taxa de MACE durante 2 anos de acompanhamento .
Mahabaleshwarkar et al., 2013	Examinar o efeito do uso concomitante de clopidogrel e IBPs em uma amostra nacional de idosos beneficiários do Medicare (idade 65 anos)	43.159 beneficiários do Medicare como usuários incidentes de clopidogrel 15.415 (35,7%) usaram clopidogrel e IBP concomitantemente em qualquer momento do período do estudo;"	2 anos	Encontramos um risco ligeiramente aumentado de sofrer qualquer MCE ou mortalidade por todas as causas em adultos idosos usando clopidogrel e IBPs concomitantemente.
Moayyedi et al., 2019	Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) são eficazes no tratamento de distúrbios relacionados ao ácido. Esses medicamentos são bem tolerados a curto prazo, mas o tratamento a longo prazo foi associado a eventos adversos em estudos observacionais. Nosso objetivo foi confirmar esses achados em um estudo randomizado com poder adequado.	17598 participantes recrutados	3 anos	A terapia com IBP é segura por até 3 anos em média. Tal como acontece com todos os medicamentos, a terapia com IBP só deve ser usada quando se espera que os benefícios superem os riscos e deve ser usado de acordo com a dose recomendada e a duração do tratamento.
Nolde et al., 2021	Examinar o efeito a longo prazo da terapia com IBP vs H2RA sobre o risco de MI e IS em uma população geral sem eventos cardiovasculares prévios.	1.143.948 iniciadores de terapia com IBP e 36.229 iniciadores de terapia H2RA. Pacientes acima de 18 anos, sem eventos cardiovasculares ou cerebrovasculares prévios	10 anos	Em resumo, para pacientes sem histórico de IAM ou EI, a terapia com IBP não parece aumentar o risco de IM ou EI na primeira década após o início do tratamento; qualquer efeito presumido é moderado, no máximo.
Hoedemaker et al., 2019	Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) são comumente prescritos em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) em terapia antiplaquetária. Estudamos a prescrição de IBP em pacientes com SCA na era dos novos inibidores de P2Y12 e avaliamos a	5101 pacientes com SCA foram incluídos	4 anos	O tratamento com IBP na alta foi associado a uma redução no composto de morte, IAM ou AVC 30 dias após a alta, principalmente devido à redução do IM.

Legenda: S = sim (alta qualidade); N = não (baixa qualidade); I = incerto (qualidade moderada)

Tabela 3 - Qualidade dos Estudos Caso-Controle de acordo com JIB (página 27)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Park et al., 2020	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Hoedemaker et al., 2019	I	S	S	S	I	S	S	S	S	S
Casula et al., 2018	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Wu et al., 2021	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

Legenda: S = sim (alta qualidade); N = não (baixa qualidade); I = incerto (qualidade moderada)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
3	MÉTODO	23
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS (OU CONCLUSÕES)	29
6	REFERÊNCIAS	31

1. INTRODUÇÃO

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) atuam na inibição da enzima $H^+ , K^+ - ATPase$ (ou bomba de prótons), suprimindo a acidez gástrica.¹ Surgiram no fim da década de 1980 e, desde então, mostraram-se extremamente eficientes, com redução de até 95% da acidez gástrica.² Aliando-se essa eficácia à sua baixa toxicidade, tornou-se uma das classes medicamentosas mais prescritas no mundo.³

A doença ulcerosa péptica, caracterizada pela ulceração da mucosa gástrica e/ou duodenal, é uma patologia extremamente comum, em que cerca de 10% da população possui sintomas relacionados a ela.⁴ Seu tratamento, por mais de um século, consistiu em cirurgias, com consideráveis índices de mortalidade e morbidade.⁵ A implementação do uso de IBPs, juntamente a técnicas de erradicação do *H. pylori*, um dos principais causadores da doença, mudou esse paradigma.⁶ Tais avanços acabam por ser um marco no tratamento dessas úlceras, reduzindo, consideravelmente, a prevalência de casos complicados e promovendo uma maior cicatrização da doença ulcerosa.^{5,7}

O Brasil, atualmente, passa por um processo de envelhecimento populacional, com indicadores que se aproximam do projetado em países desenvolvidos.⁸ Essa transição epidemiológica e demográfica traz uma situação de saúde de tripla carga de doenças, em que as doenças crônicas não transmissíveis atuam como principal causa de morbimortalidade no país.⁹ Diante disso, o emprego de medicações também se altera, principalmente com o uso simultâneo de diversos medicamentos, ou seja, a polifarmácia.¹⁰ Tal prática é extremamente comum em idosos, diante da política exitosa de acesso a medicamentos, sendo o Omeprazol o 3º medicamento mais utilizado pelos usuários de polifarmácia.^{11,12} Perante o exposto, há um aumento não só nos custos para o sistema público de saúde, como também no risco de interações medicamentosas e efeitos adversos.¹³

Apesar de sua popularidade, principalmente devido à eficácia e poucos riscos, os efeitos adversos existem e são bem descritos em suas bulas, com possíveis alterações nos mais diversos sistemas. Os efeitos do uso de IBPs a longo prazo, entretanto, ainda são pouco conhecidos e de grande controvérsia no meio acadêmico. Contudo, é possível encontrar trabalhos que associam o uso a longo prazo dos IBPs com risco de demência, doença renal, alterações ósseas e aumento do risco cardiovascular.^{14,15}

se os antecedentes da pesquisa, além dos itens bibliográficos que tornam o tema relevante.

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem como objetivo compreender os principais efeitos adversos relacionados ao uso dos inibidores da bomba de prótons a longo prazo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever a fisiopatologia da secreção ácida do estômago e das doenças gastrointestinais, como gastrites e úlceras

Estudar o mecanismo de ação e o efeito clínico dos medicamentos da classe dos inibidores da bomba de prótons;

Descrever os efeitos adversos desta classe de medicamentos;

Calcular o risco relativo do uso de IBPs em populações de idosos quanto a demência, osteoporose e morte súbita.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 ACIDEZ/SECREÇÃO GÁSTRICA

O estômago humano é dividido em quatro regiões anatômicas: a cárdia, o corpo, o fundo e o antro.¹⁶ Entretanto, esse órgão também é dividido em duas regiões funcionais, de acordo com o tipo glandular mais presente: mucosa oxíntica e a mucosa pilórica ou antral.^{17,18} As glândulas oxínticas localizam-se, majoritariamente, na região de corpo e fundo gástrico e são compostas por três principais tipos celulares: as células mucosas do cólon, que secretam, principalmente, muco; as células principais (ou pépticas), maiores responsáveis pela secreção de pepsinogênio e as células parietais (ou oxínticas), responsáveis pela secreção de ácido

clorídrico e fator intrínseco. Já as glândulas pilóricas se concentram na região do antro gástrico e secretam, em sua maioria, o muco e a gastrina, através das células G.^{17,18,19}

O estômago atua sob um pH na ordem de 2,0 e tem como principal contribuinte para a manutenção desse estado a secreção de ácido clorídrico pelas células parietais. O processo inicial da formação do ácido clorídrico se dá pela dissociação da água em íons H⁺ e OH⁻. Os íons H⁺ formados no interior destas células são bombeados para o meio externo através de uma troca ativa com o K⁺, pela enzima H⁺-K⁺-ATPase. Essa enzima é uma ATPase do tipo P2 e é encontrada, sobretudo, na mucosa gástrica, entretanto, também pode estar presente, em menor quantidade, na medula renal. Para os íons K⁺ chegarem até os canalículos das células parietais, são necessários dois processos: a passagem do K⁺ na membrana basolateral em um transporte ativo na troca com o sódio, através da enzima Na⁺-K⁺-ATPase; e a saída deste íon para o lúmen, sem o gasto de energia, através dos canais de potássio (KCNQ1-KCNE2).^{18,19}

Já os íons OH⁻, que se acumulam no interior da célula após da dissociação da água, se juntam ao CO₂, por ação da anidrase carbônica, e formam os íons bicarbonato (HCO₃⁻), que são transportados pela membrana basolateral para o meio extracelular, em troca de íons cloreto (Cl⁻). Os íons Cl⁻ no interior das células parietais são secretados pelos canais de cloreto (CLIC 6 ou parchorin) para os canalículos da célula parietal. Esse cloreto se junta aos íons H⁺ que foram bombeados pela H⁺-K⁺-ATPase e formam o HCl, secreção com o pH na ordem de 0,8 e que é responsável pela manutenção da acidez estomacal.^{18,19}

O ácido clorídrico secretado pelas células parietais gera um ambiente extremamente ácido no lúmen gástrico, atuando na defesa contra patógenos advindos dos alimentos, auxiliando na digestão e na absorção de minerais, incluindo fosfato, cálcio e ferro. Entretanto, altos níveis de secreção ácida representam um potencial risco à integridade da mucosa gástrica, assim, o estômago deve manter um equilíbrio entre a secreção de ácido e os mecanismos de proteção da mucosa. Portanto, o sistema neuroendócrino produz uma série de mediadores estimuladores e inibidores para manter uma faixa segura da secreção ácida. Entre os fatores agonistas da secreção ácida destaca-se a estimulação vagal por sua via eferente, gastrina, histamina e grelina, enquanto os antagonistas tem-se a somatostatina, a GLP-1 e as prostaglandinas.^{18,20}

2.2 DISTÚRBIOS RELACIONADOS À ACIDEZ GÁSTRICA

A secreção de ácido gástrico deve ser regulada com precisão e produzida de acordo com a necessidade, a fim de explorar seus benefícios e minimizar os danos. A produção de ácido pelo estômago é importante no controle de microorganismos, incluindo a *Helicobacter pylori*, e faz o estômago, bem como o intestino delgado, órgãos relativamente estéreis. Além disso, a presença do ambiente ácido também auxilia na digestão de proteínas e facilita a absorção de ferro não heme, cálcio e vitamina B12.²¹ Portanto, uma secreção ácida insuficiente pode resultar em má absorção de nutrientes e aumento na susceptibilidade a infecções gastrintestinais, enquanto o excesso de secreção ácida pode causar, desde a doença do refluxo gastroesofágico e úlcera péptica, até danos mais severos à mucosa, como podem ser vistos na síndrome de Zollinger–Ellison.²²

As úlceras pépticas são lesões causadas pelo ácido gástrico à mucosa do trato gastrointestinal e são classificadas em gástrica ou duodenal, a depender da região acometida. Historicamente, essa patologia foi associada ao estresse e/ou fatores dietéticos, contudo, com a descoberta do *Helicobacter pylori* e o maior avanço no estudo dos antiinflamatórios não esteroidais (AINE), novos fatores causais foram associados à etiopatogenia dessa doença.²³ Apesar da sintomatologia diversa, passando de assintomáticas até manifestações de dispepsia e dor epigástrica, as úlceras pépticas estão relacionadas a complicações severas para os pacientes, como sangramentos digestivos, abdome agudo perfurativo e neoplasias.²⁴⁻²⁶

Já a Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) é uma patologia caracterizada pela passagem sintomática do conteúdo gástrico para o esôfago. Sua etiologia é diversa, variando desde relaxamentos transitórios do esfíncter esofágico inferior a hérnias de hiato ou esvaziamento gástrico retardado. Quando sintomático, a azia é o sintoma mais clássico da DRGE e, quando não tratada, pode resultar em complicações mais graves, como esofagite e esôfago de Barrett.²⁷

2.3 INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS

Os Inibidores de Bomba de Prótons são uma classe medicamentosa que surgiu ao fim da década de 1980, a qual suprime a secreção de ácido gástrico pelas células parietais do

estômago. O omeprazol foi o primeiro medicamento desta classe a ser utilizado e após esse surgiram outros fármacos, com propriedades físico-químicas e farmacológicas semelhantes: pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol e mais recentemente o dexlansoprazol.

Seu mecanismo de ação tem relação com a inibição a nível da enzima H⁺K⁺ATPase, presente na membrana destas células. Com uma duração média de até 48 horas, esse medicamento se mostrou extremamente eficaz, o que, aliado à sua baixa toxicidade e às diversas formulações genéricas, fez com que se tornasse bastante popular.²⁸

Atualmente, as formas farmacêuticas disponíveis no mercado são: injetáveis, comprimidos com revestimento entérico de liberação prolongada, comprimidos de desintegração rápida, cápsulas com grânulos com revestimento entérico de liberação normal e prolongada (pellets).²⁹ São drogas instáveis em meio ácido, fazendo-se necessário, portanto, quando administradas em via oral, revestimento para proteção contra rápida degradação no estômago, sendo absorvidas no duodeno.³⁰

Os fármacos dessa classe entram na célula parietal a partir do sangue e acumulam-se nos canalículos secretores ácidos da célula parietal, onde são ativados por um processo catalisado por prótons, que resulta na formação de uma sulfenamida tiofílica ou ácido sulfênico. Essa forma ativada reage por meio de ligação covalente com o grupo sulfidril de cisteínas do domínio extracelular da H⁺ - K⁺ -ATPase, as quais são essenciais para a inibição da produção ácida. O resultado é a inibição irreversível da secreção ácida da bomba de prótons.¹

Sua degradação é realizada pelos citocromos P450 hepáticos, sendo a via do CYP2C19 a dominante. Por esse motivo, os IBPs apresentam uma extensa lista de medicamentos para o qual tem interação medicamentosa, sendo a associação mais famosa com os antiagregantes plaquetários, como o clopidogrel.³¹

2.4 EFEITOS ADVERSOS RELACIONADOS AO USO DE IBPS

2.4.1 OSTEOPOROSE

O osso é um tecido vivo que está em constante metabolismo, composto por células (osteócitos, osteoblastos e osteoclastos), substância fundamental e colágeno. Quando se tem o equilíbrio entre as atividades dessas células, há a garantia do curso fisiológico de destruição

e remodelação óssea.³² A osteoporose ocorre diante de uma desregulação desse processo, podendo gerar fraturas, acompanhadas de dor, incapacidade física, deformidades e prejuízo na qualidade e expectativa de vida.³³

Segundo a Organização Mundial da Saúde, tal condição pode ser definida como uma doença esquelética sistêmica, em que há diminuição da massa óssea e deterioração microarquitetural do tecido ósseo, o que gera fragilidade óssea e risco de fraturas.³² Trata-se de uma patologia extremamente comum, a qual afeta mais de 200 milhões de pessoas em todo o mundo e possui os seguintes fatores de risco:^{33,34}

- Menopausa: diante da interrupção da menstruação, níveis hormonais de estrógeno decaem, o qual é fundamental para a manutenção da massa óssea.
- Envelhecimento: a perda de massa óssea é diretamente proporcional à idade.
- Hereditariedade: há envolvimento genético na doença, o que faz com que seja mais frequente em pessoas que possuem antecedentes familiares.
- Dieta pobre em cálcio: o cálcio está intimamente relacionado ao processo de formação óssea e a maior fonte humana se dá pela dieta, se tornando imprescindível na prevenção da doença.
- Excesso de fumo e álcool: estudos apontam uma maior prevalência da osteoporose entre tabagistas e etilistas.
- Imobilização prolongada: o exercício físico é caracterizado como um importante estímulo para fortalecimento e formação óssea. Períodos prolongados de imobilização e sedentarismo podem levar à doença
- Medicamentos: algumas classes medicamentosas, como os Inibidores de Bomba de Prótons, em tratamentos de longa duração, favorecem a redução de massa óssea.

A associação entre os IBPs e a osteoporose demorou para ser bem consolidada na literatura.¹⁴ Estudos antigos, devido a fatores de confusão, concluíram que as fraturas de quadril tinham relação com o uso dos IBPs apenas quando havia pelo menos um fator de risco.³⁵ Sabe-se hoje, entretanto, que a medicação, por cursar com baixos níveis de ácido gástrico, prejudica a solubilidade do cálcio e, portanto, causa uma maior absorção deste. Diante disso, baixos níveis plasmáticos de cálcio acarretam em um hiperparatireoidismo secundário, fazendo com que haja ativação de osteoclastos e reabsorção óssea, com consequente perda de densidade mineral óssea.³⁶

2.4.2 DEMÊNCIA

Com a 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), as demências passaram a ser chamadas de Transtornos Neurocognitivos Maiores. Esse grupo de patologias é caracterizado por considerável declínio em um ou mais domínios cognitivos a partir de um nível de desempenho anterior, comum na população idosa.³⁷

Estudos estimam que, diante do processo de envelhecimento populacional, a prevalência global de demência crescerá de 35 milhões para 80 milhões até 2040.³⁸ Diante disso, há um alto impacto nos sistemas públicos de saúde, tendo em vista que idosos com demência, quando comparados aos idosos saudáveis, geram 21,8 vezes mais custos hospitalares e 3,1 vezes mais gastos com saúde no orçamento de internação.³⁹

A hipótese de que o uso de IBP, principalmente em pacientes idosos, pode estar associado a um maior risco de demência foi formulada com base no efeito dos IBP no metabolismo amilóide em modelos animais.⁴⁰ Atualmente, é possível encontrar alguns estudos na literatura que relacionam o uso dos IBPs a processos fisiopatológicos que também são encontrados nas doenças demenciais, sendo os principais: a formação de placas compostas de peptídeos beta amilóide, a formação de emaranhados neurofibrilares a partir da proteína tau hiperfosforilada e a deficiência da vitamina B12.⁴¹

Contudo, outros estudos demonstraram que apesar da correlação fisiopatológica, os IBPs podem ter efeitos antineurotóxicos em astrócitos e microglia. Portanto, a associação entre a demência e o uso dos IBPs ainda é motivo de controvérsia na literatura, com presença de estudos que demonstram uma associação presente, ausente ou como fator protetor.⁴¹

2.4.3 MORTE SÚBITA

Os inibidores de bomba de prótons, apesar de serem considerados uma classe medicamentosa relativamente segura, possuem riscos relacionados ao seu uso, principalmente indiscriminado, conforme apresentado nos itens do projeto. Esses efeitos adversos podem ter influência direta na mortalidade dos pacientes, evidenciada por estudos que apontam que o uso dos IBPS pode estar associado a um risco aumentado de mortalidade

em 1 ano em pacientes que receberam alta recente ou institucionalizados em instalações de cuidados de longo prazo.^{42,43}

Ainda não são identificados os efeitos exatos que levam ao paciente que faz o tratamento com IBPs ter um risco aumentado de mortalidade, entretanto, novos estudos relacionam o uso a longo prazo dessa classe de medicamentos com o aumento do risco cardiovascular.

Existem vários mecanismos possíveis para um risco aumentado de doença cardiovascular devido ao uso de IBP a longo prazo. Níveis baixos de magnésio geralmente ocorrem 3 meses após o início da terapia com IBP, tendo um potencial para causar arritmias. Anormalidades eletrolíticas graves e arritmias cardíacas são mais prováveis quando os IBP são co-prescritos com tiazidas ou com diuréticos de alça em pacientes com insuficiência cardíaca.^{42,44} Outro fator associado ao aumento do risco cardiovascular é a interação medicamentosa dos IBPs com os antiplaquetários. Em vários estudos com clopidogrel em pacientes com síndromes coronárias agudas, o benefício do clopidogrel na prevenção de eventos recorrentes foi prejudicado pela co-administração de esomeprazol.⁴⁴

O uso dos IBPs nos rins está associado à lesão renal aguda por nefrite intersticial aguda. O tratamento a longo prazo, entretanto, demonstra estar relacionado ao desenvolvimento de doença renal crônica, possivelmente decorrente de anormalidades sistema enzimático da acidificação lisossomal H⁺/K⁺ adenosina trifosfatase, diminuição da regeneração das células tubulares renais, aumento do estresse oxidativo e alteração da expressão gênica.⁴⁵

Além disso, foi identificado em pacientes hepatopatas, como os pacientes cirróticos, que o uso crônico de IBPs pode estar associado ao desenvolvimento de peritonite bacteriana espontânea. Acredita-se que o quadro seja decorrente da hipocloridria e subsequentes mudanças alterações de pH no cólon, o que favorece a translocação bacteriana e a transmigração do cólon, acarretando em peritonite por bactérias gram negativas.⁴⁶

Pneumonias nosocomiais e pneumonia associada à ventilação mecânica são predisponentes de alta mortalidade e morbidade. Essas infecções pulmonares podem ter relação com os IBPs, tendo em vista que, ao suprimirem a liberação de ácido gástrico, essas medicações aumentam o pH gástrico, o que pode promover o supercrescimento bacteriano levando à colonização traqueal e, por conseguinte, a pneumonia.^{47,48} Estudos também

indicam que os IBPs podem prejudicar a função do sistema imune a nível celular, aumentando o risco destas complicações infecciosas.⁴⁹

Demais infecções também podem ter relação com o uso dos IBPs, como pela *Clostridium difficile*. Diminuições consideráveis na diversidade da microbiota bacteriana podem ocorrer após 30 dias de uso de IBPs. Essa alteração pode eliminar a competição de nutrientes entre o microbioma intestinal e favorecer o crescimento de *C. difficile* na utilização de aminoácidos disponíveis (especialmente glicose monomérica, N-acetilglucosamina e ácidos siálicos), favorecendo o quadro infeccioso por *Clostridium difficile*.⁵⁰

3. MÉTODO

REVISÃO SISTEMÁTICA

Realizou-se uma revisão sistemática, com recuperação, seleção e análise crítica de resultados de estudos primários da literatura. Esse estudo seguiu o checklist Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), o qual objetiva amplificar a qualidade de revisões sistemáticas.

As revisões sistemáticas buscam responder a uma pergunta de pesquisa claramente formulada a respeito de um problema na área da saúde. Foi escolhida como estrutura do presente estudo por ter etapas bem definidas e ser considerada a evidência científica de maior grandeza.

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram desenvolvidos com base no acrônimo PICO, se adequando aos seus respectivos 4 pontos:

População: Pacientes com distúrbios relacionados à acidez gástrica

Intervenção: Uso crônico de inibidores de bomba de prótons

Comparação: Comparar com pacientes com distúrbios relacionados à acidez gástrica que não fizeram uso indiscriminado e crônico de inibidores de bomba de prótons.

Outcome (desfecho): Observar as complicações decorrentes do uso a longo prazo de IBP, bem como possíveis meios preventivos e terapêuticos para tais desordens.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

- Inclusão: idiomas português, espanhol e inglês; estudos realizados em humanos e animais; publicados entre 2011 e 2021; artigos com assuntos compatíveis aos termos descritos na estratégia de busca.
- Exclusão: Estudos que não se adequam a pergunta da pesquisa; Estudos secundários, teses e dissertações.

FONTES DE ESTUDOS

A busca foi realizada em outubro de 2021, com atualização em março de 2022 nas seguintes bases de dados online: PubMed, Epistemonikos, Scopus, BVS e Cochrane.

ESTRATÉGIA DE BUSCA E EXTRAÇÃO DE DADOS

A busca foi realizada com associação dos termos "Proton Pump Inhibitors", "Long Term Adverse Effects", "Drug-Related Side Effects and Adverse Reaction", "Dementia", "Brain Diseases", "Bone Diseases, Metabolic", "Osteoporosis", "Death" e seus respectivos sinônimos, associados a operadores booleanos de acordo com a estratégia de busca mais adequada para cada base.

Cada estudo foi avaliado inicialmente por meio do título e resumo por 2 pesquisadores, a partir do sistema Rayyan (rayyan.qcri.org) que permite que o avaliador esteja cego da análise do outro. Em caso de discordâncias, o estudo foi avaliado por um terceiro.

Após análise por título e resumo, foi realizada a leitura completa dos artigos, e exclusão dos que não estavam de acordo com os critérios de inclusão. Dos selecionados, foram extraídos: título do artigo, autor/ano, país, tipo de estudo, objetivo, população, duração do estudo, prescrição de inibidores de bomba de prótons, presença de demência, evento cardiovascular, osteoporose, demais achados e conclusão. Todos os dados obtidos foram extraídos por um pesquisador e revisados por um segundo, utilizando-se o excel spreadsheet.

QUALIDADE DOS ESTUDOS

Por meio das ferramentas da JBI (Joanna Briggs Institute), avaliou-se a qualidade da metodologia dos artigos incluídos por dois revisores independentes. Foram selecionados 2 questionários da ferramenta, sendo aplicados de acordo com o desenho dos respectivos estudos. Foram avaliados:

COORTE

1. Os dois grupos eram semelhantes e recrutados na mesma população?
2. As exposições foram medidas de forma semelhante para atribuir participantes aos grupos expostos e não expostos?
3. A exposição foi medida de forma válida e confiável?
4. Foram identificados fatores de confusão?
5. Foram estabelecidas estratégias para lidar com os fatores de confusão?
6. Os grupos/participantes eram livres do desfecho no início do estudo (ou no momento da exposição)?
7. Os resultados foram medidos de forma válida e confiável?
8. O tempo de acompanhamento foi relatado e longo o suficiente para que os desfechos ocorressem?
9. O acompanhamento foi completo e, em caso negativo, os motivos para perder o acompanhamento foram descritos e explorados?
10. Foram utilizadas estratégias para lidar com o acompanhamento incompleto?
11. Foi usada uma análise estatística apropriada?

CASO-CONTROLE

1. Os grupos eram comparáveis além da presença de doença nos casos ou ausência de doença nos controles?
2. Os casos e controles foram combinados adequadamente?
3. Foram utilizados os mesmos critérios para identificação de casos e controles?
4. A exposição foi medida de forma padronizada, válida e confiável?
5. A exposição foi medida da mesma forma para casos e controles?
6. Foram identificados fatores de confusão?
7. Foram declaradas estratégias para lidar com fatores de confusão?
8. Os resultados foram avaliados de forma padronizada, válida e confiável para casos e controles?
9. O período de exposição de interesse foi longo o suficiente para ser significativo?
10. Foi utilizada uma análise estatística apropriada?

Para cada pergunta, todos os estudos foram respondidos com sim (S), não (N), incerto (I), não se aplica (NA). De acordo com a probabilidade da qualidade metodológica, foram classificados em baixa, moderada ou alta qualidade. Artigos de baixa qualidade metodológica foram os que possuíram até 3 respostas SIM. Os artigos de moderada qualidade metodológica foram os que possuíram 5 ou 6 respostas SIM. Os artigos com 7 ou mais respostas SIM foram classificados de alta qualidade metodológica.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Foram identificados 694 estudos. Após exclusão de 59 duplicatas e análise de título e resumo, um total de 74 artigos foram selecionados para leitura na íntegra, dos quais 32 foram incluídos nesta revisão. A distribuição dos artigos pode ser vista na figura 1.

4.2 CARACTERÍSTICAS DE ESTUDOS INCLUÍDOS

Os artigos mais antigos foram publicados em 2011: 1) Chitose et al., 2011; 2) Burkard et al., 2011. E os mais recentes em 2021: 1) Wu et al., 2021; 2) Ouda et al. 2021; 3) Nolde et al., 2021.

A maior parte dos artigos foi conduzida nos Estados Unidos (25%, n=8), seguidos por China (12,5%, n=4); Coreia do Sul (9,3%, n=3), Alemanha, Canadá, Holanda, Itália, Japão e Taiwan (6%, n=2); Dinamarca, Espanha, Kosovo, Suécia e Suíça (31%, n=1). Sendo “n” o número de artigos.

Considerando os 32 artigos selecionados, todos são estudos observacionais, em sua maioria coortes (87,5%, n=28) devido ao alto nível de evidência para determinação de fatores de risco e prognóstico, sendo todos realizados em humanos, com amostras que variam de 491 a 1.143.948 de participantes. Os estudos mais curtos duraram 6 meses, já os mais longos tiveram uma duração de 17 anos. Suas características podem ser observadas na tabela 1.

4.3 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ARTIGOS

Dos 28 artigos de coorte, 10 apresentaram “incerto” como resposta à 1ª e à 2ª pergunta, os outros 18 artigos apresentaram “sim” como resposta. 8 artigos apresentaram

“incerto” à 2ª pergunta, enquanto os outros 20 apresentaram “sim” como resposta. As demais perguntas apresentaram “sim” como resposta por todos os artigos, conforme demonstra tabela 2. Todos os 28 artigos foram classificados como de alta qualidade metodológica.

Dos 4 artigos de caso-controle, 1 apresentou “incerto” como resposta à 1ª e 5ª pergunta, enquanto os demais artigos apresentaram “sim” como resposta às respectivas perguntas. As demais perguntas apresentaram “sim” como resposta por todos os artigos, conforme demonstra tabela 3. Todos os 4 artigos foram classificados como de alta qualidade metodológica.

4.4 EVENTOS CARDIOVASCULARES

Dentre os estudos selecionados, a associação mais relatada foi o uso a longo prazo dos IBPs e a presença de eventos cardiovasculares nesses pacientes (53,1%, n=17).⁵¹⁻⁶⁷ Esta associação mostrou-se presente na maioria dos estudos analisados (58,8%, n=10), corroborando com o que já foi descrito na literatura.^{51, 52, 55, 57, 58, 59, 60, 61, 65, 66}

O uso simultâneo de IBPs e anticoagulantes orais mostrou-se estar relacionado ao aumento do risco cardiovascular e, portanto, foi possível observar um maior número de estudos direcionados a esse tipo de paciente (76,4%, n=13).^{51-56, 58, 60, 61, 62, 64, 66, 67} A associação entre IBPs e Clopidogrel foi a mais descrita nos estudos, sendo iniciada após eventos cardiovasculares prévios ou procedimentos vasculares invasivos (64,7%, n=11).^{51-56, 58, 60, 61, 64, 67}

Apenas os estudos de Thomas et al., Casula et al., 2018; Nolde et al., 2021 e Maggio et al., 2013 (23,5%, n=4) avaliaram os eventos cardiovasculares em pacientes hígidos, sem histórico de doença coronariana.^{57, 59, 63, 65} Contudo, esses pacientes também apresentaram aumento de risco para desfechos cardiovasculares (75%, n=3).^{57, 59, 65}

Os eventos cardiovasculares analisados variaram bastante em cada estudo. O aumento da mortalidade (tanto da mortalidade geral, quanto por causas cardiovasculares) foi o desfecho mais estudado. Além disso, a presença de eventos isquêmicos (como infarto agudo do miocárdio e eventos cerebrovasculares isquêmicos), e a necessidade de nova intervenção vascular também foram incluídas nos artigos encontrados.⁵¹⁻⁶⁷

Pacientes com intervenção coronariana prévia foram os que menos se beneficiaram do uso associado de IBPs e anticoagulantes orais.^{52, 55, 58, 60} Nessa população, o uso associado de clopidogrel e IBPs duplicou as taxas de IAM em 3 anos de uso.⁵²

Como grande parte dos artigos tratavam-se de estudos retrospectivos, o tipo de IBP foi irrelevante quanto ao desfecho cardiovascular. Apesar disso, o risco de desenvolver eventos cardiovasculares mostrou-se diretamente proporcional ao tempo de uso e à dosagem da medicação, sendo substancialmente maior entre usuários de longo prazo e em altas doses.⁵⁷ Apesar disso, o uso de IBPs nessa população mostrou uma redução considerável nos desfechos causados por sangramentos gastrointestinais.^{54, 56}

4.5 OSTEOPOROSE

Também foram encontrados estudos que estabeleciam a relação entre o uso de IBPs e o desfecho de osteoporose (28,1%; n=9).^{62, 68-75} Dentre estes estudos, a associação se mostrou presente em sua maioria (88,8%, n=8), corroborando com o que já é bem consolidado na literatura. Ressalta-se que, apesar das propriedades físico-químicas e farmacológicas semelhantes, o Esomeprazol é o representante mais associado a essa perda de massa óssea.⁷⁰

Antagonistas dos receptores de histamina-2 são uma classe de medicamentos usada para tratar doenças similares às que os IBPs são usados. Com isso, os estudos em que ambas as drogas foram utilizadas, em grupos separados, como meio comparativo (33,3%; n=3), puderam avaliar com precisão o risco de fratura devido ao uso de IBP com superestimação mínima.^{68, 69, 74} Evidenciou-se que o risco de fratura osteoporótica aumentou com a duração do uso de IBP, especialmente quando o IBP foi usado por mais de 1 ano e regularmente no último ano.^{68, 69} Esse risco pode persistir mesmo após o ajuste para idade, sexo e muitos medicamentos relevantes para a osteoporose ou influentes na saúde óssea.⁷⁴

Pode-se observar associação do uso de IBPs com fraturas em amostras com variados tipos de comorbidades, como Diabetes Mellitus tipo 2 (11,1%; n=1), uma mundialmente comum doença metabólica, a qual é frequentemente associada à presença de doença ulcerosa péptica.⁷² Pacientes submetidos a hemodiálise, por sua vez, foram analisados (11,1%; n=1) tendo em vista que em pacientes com doença renal crônica estágio 5D, a prevalência do uso de IBP a longo prazo chega a 76%.⁷¹ O seguimento pós acidente vascular encefálico (11,1%; n=1) também torna-se relevante, considerando que o AVEi e seu manejo já

causam um balanço negativo na densidade mineral óssea.⁷³ Por fim, portadores de hepatite C seguiram o mesmo padrão da associação (11,1%; n=1), apesar de a relação entre risco de fraturas e hepatite C, assim como uso de IBP nesses pacientes é controversa na literatura.⁷⁵

O estudo de Moayyedi et al., 2019, que por sua vez não evidenciou relações entre fraturas e uso de IBP, concluiu que a medicação é segura por até 3 anos em média, devendo ser usada quando se espera que os benefícios superem os riscos e deve ser usado de acordo com a dose recomendada e a duração do tratamento.⁶²

4.6 DEMÊNCIA

A relação entre IBPs e demência foi a associação com menor número de artigos encontrados (25%; n=8).^{62, 76-82} Apesar desta associação ser descrita de forma controversa na literatura, na maioria dos estudos encontrados ela não se mostrou estatisticamente significativa (62,5%, n=5).^{76, 77, 80, 81, 82}

Atualmente, a Doença de Alzheimer é a demência mais prevalente na população idosa, justificando assim, a grande quantidade de estudos que envolvem essa patologia. Por esse motivo, a Doença de Alzheimer foi analisada na maioria dos artigos com desfecho neurológico que encontramos na revisão (75%, n=6).^{76, 78-82}

A prescrição dos antagonistas dos receptores de histamina-2 (H2RA) apresentou resultados controversos. O estudo de Makunts et al demonstrou que o uso de IBPs gerou um aumento significativo no comprometimento da memória quando comparado a usuários de H2RA.⁸² Já o estudo de Gomm et al evidenciou que tanto o uso isolado de IBPs quanto o uso de H2RA estão associados a processos demenciais, apresentando um risco aumentado quando usados concomitantemente.⁷⁸

5. **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O uso crônico dos inibidores de bomba de prótons, mesmo quando bem indicados, possuem grande impacto sobre alterações cardiovasculares, no metabolismo ósseo e nas funções mentais, principalmente na população idosa. Ademais, podem vir associadas a outras patologias de base e acabar por descompensá-las, como insuficiência cardíaca, diabetes e psicopatologias.

Esses efeitos adversos estão relacionados, proporcionalmente, à dose e à duração do uso, havendo maior degradação em doses cumulativas e em terapias extensas.

Além disso, o uso de inibidores de bomba de prótons pode se tornar perigoso quando associa-se com anticoagulantes orais, como o clopidogrel, mesmo que estável, inclusive em usuários de longa data.

Conclui-se, portanto, que os achados desta revisão corroboram com o que já é estabelecido na literatura. O uso de IBPs deve ser realizado com cautela e conforme receita médica. Além disto, cabe à classe médica prescrever tal medicação apenas quando bem indicada, se atendo, principalmente, à dose, duração e polifarmácia, a fim de se evitar os efeitos adversos estudados nesta pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. BRAGA, M. P.; SILVA, C. D. B. DA; ADAMS, A. I. H. Inibidores Da Bomba De Prótons: Revisão E Análise Farmacoeconômica . Saúde (Santa Maria), v. 37, n. 2, p. 19, 26 abr. 2012.
2. BADIOLA, N. et al. The Proton-Pump Inhibitor Lansoprazole Enhances Amyloid Beta Production. PLoS ONE, v. 8, n. 3, p. e58837, 8 mar. 2013.
3. VIEIRA, M. et al. Uso Contínuo De Inibidores Da Bomba De Prótons E Seus Efeitos a Longo Prazo. [s.l: s.n.]. Disponível em: <http://revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Edicao_17_MARIANA_TOMAIN.pdf>
4. MARQUES, M. Úlcera péptica: etiopatogenia, diagnóstico, aspectos clínicos e tratamento. Bdigital.ufp.pt, 2013.
5. SAUL, C. et al. Redução da prevalência de úlcera duodenal: um estudo brasileiro (análise retrospectiva na última década: 1996-2005). Arquivos de Gastroenterologia, v. 44, n. 4, p. 320–324, dez. 2007.
6. EISNER, F. et al. Gastric Ulcer Complications after the Introduction of Proton Pump Inhibitors into Clinical Routine: 20-Year Experience. Visceral Medicine, v. 33, n. 3, p. 221–226, 2017.
7. OLIVEIRA, A. F. DE et al. Estimativa da prevalência e da mortalidade por complicações da úlcera péptica, Brasil, 2008: uma proposta metodológica. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 24, n. 1, p. 383–394, mar. 2015.
8. DA, P.; BRASILEIRA. SÍNTESE DE INDICADORES SOCIAIS UMA ANÁLISE DAS CONDIÇÕES DE VIDA. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101629.pdf>>.
9. Peixoto SV. A tripla carga de agravos e os desafios para o Sistema Único de Saúde. Ciênc saúde coletiva. agosto de 2020;25(8):2912–2912.
10. PEREIRA, K. G. et al. Polifarmácia em idosos: um estudo de base populacional. Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 20, p. 335–344, 1 jun. 2017.
11. PEREIRA, A.; ALMEIDA, K.; LOPES, L. Redução de danos em idosos devido a polifarmácia: Uma proposta de intervenção. Damage reduction in elderly due to polypharmacy: An intervention proposal. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://ares.unasus.gov.br/acervo/html/ARES/15409/1/ANDREIA%20PEREIRA%201.pdf>>. Acesso em: 16 ago. 2022.
12. NASCIMENTO, R. C. R. M. DO et al. Polypharmacy: a challenge for the primary health care of the Brazilian Unified Health System. Revista de Saúde Pública, v. 51, n. suppl.2, 22 set. 2017.
13. ZHOU, Q. et al. Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. Therapeutics and Clinical Risk Management, p. 259, maio 2013.

14. ANDERSEN, B. N.; JOHANSEN, P. B.; ABRAHAMSEN, B. Proton pump inhibitors and osteoporosis. *Current Opinion in Rheumatology*, v. 28, n. 4, p. 420–425, jul. 2016.
15. ISLAM, MD. MOHAIMENUL. et al. Adverse outcomes of long-term use of proton pump inhibitors. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, v. 30, n. 12, p. 1395–1405, dez. 2018.
16. MOORE, K. L.; DALLEY, A. F.; AGUR, A. M. R. *Anatomia orientada para a clínica*. Rio De Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.
17. UCHOA, C.; CARNEIRO, J. *Histologia basica : texto, atlas*. Rio De Janeiro (Rj): Guanabara Koogan, 2008.
18. ENGEVIK, A. C.; KAJI, I.; GOLDENRING, J. R. The Physiology of the Gastric Parietal Cell. *Physiological Reviews*, v. 100, n. 2, p. 573–602, 1 abr. 2020.
19. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiologia Médica*. Editora Elsevier. 13ª ed., 2017.
20. SCHUBERT, M. L. Gastric secretion. *Current Opinion in Gastroenterology*, v. 26, n. 6, p. 598–603, nov. 2010.
21. SCHUBERT, M. L. Physiologic, pathophysiologic, and pharmacologic regulation of gastric acid secretion. *Current opinion in gastroenterology*, v. 33, n. 6, p. 430–438, 2017.
22. Oriá RB, Brito GAC. *Sistema Digestório Integração Básico Clínica*. Editora Edgard Blucher Ltda. 1ª ed., 2016
23. WYOMING, D. R., 2020 PharmD Candidate University of Wyoming School of Pharmacy Laramie, Wyoming Erin Gurney, 2020 PharmD Candidate University of Wyoming School of Pharmacy Laramie, Wyoming Jaime R. Hornecker, PharmD, BCPS, CDE, DPLA University of Wyoming School of Pharmacy Laramie. Appropriate Use and Stewardship of Proton-Pump Inhibitors. Disponível em: <<https://www.uspharmacist.com/article/appropriate-use-and-stewardship-of-protonpump-inhibitors>>.
24. DUNLAP, J. J.; PATTERSON, S. PEPTIC ULCER DISEASE. *Gastroenterology Nursing*, v. 42, n. 5, p. 451–454, 2019.
25. Andrade ACR, Ferro Neto PS, Lima HKSS, et al. Análise da morbidade e mortalidade das úlceras pépticas perfuradas em atendimento emergencial. *Revista Científica HJMMA*. 2020; 2(1): 15-2.
26. Perfil clínico epidemiológico do câncer gástrico: revisão integrativa. Disponível em: <<https://pubsaude.com.br/revista/perfil-clinico-epidemiologico-do-cancer-gastrico-revisao-integrativa/>>. Acesso em: 16 ago. 2022.
27. CLARRETT, D. M.; HACHEM, C. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Missouri medicine*, v. 115, n. 3, p. 214–218, 2018.
28. Schimidt, FF. *Estudo dos efeitos do uso contínuo de inibidores de bomba de prótons*. Cascavel, 2018. Tese (Pós-graduação em Farmácia Clínica, Prescrição e Serviços Farmacêuticos). Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz.

29. INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS — Universidade Federal da Paraíba - UFPB Centro de Informação de Medicamentos - CIM. Disponível em: <<https://www.ufpb.br/cim/contents/menu/publicacoes/cimforma/inibidores-da-bomba-de-protons#:~:text=As%20formas%20farmac%C3%AAuticas%20dispon%C3%ADveis%20no>>. Acesso em: 16 ago. 2022.
30. RIBEIRO DIAS BARROSO, C. et al. Relação entre o uso de inibidores de bomba de prótons e o desenvolvimento de demência senil: uma revisão de literatura. *Cadernos UniFOA*, v. 13, n. 37, p. 136–146, 14 nov. 2018.
31. STRAND, D. S.; KIM, D.; PEURA, D. A. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut and Liver*, v. 11, n. 1, p. 27–37, 15 jan. 2017.
32. SILVA MR DE S, ANDRADE SR DE S, AMARAL WN DO. Fisiopatologia da osteoporose: uma revisão bibliográfica. *Femina*. dezembro de 2015;43(6):241–4.
33. RADOMINSKI, S. C. et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 57, p. 452–466, 2017.
34. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Osteoporose [acesso em 10 de maio de 2021]. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/osteoporose/>
35. CORLEY, D. A. et al. Proton Pump Inhibitors and Histamine-2 Receptor Antagonists Are Associated With Hip Fractures Among At-Risk Patients. *Gastroenterology*, v. 139, n. 1, p. 93–101, jul. 2010.
36. GHEBRE, Y. T. Proton Pump Inhibitors and Osteoporosis: Is Collagen a Direct Target? *Frontiers in Endocrinology*, v. 11, 22 jul. 2020.
37. American Psychiatric Association. (2014). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5 (5a ed.; M. I. C. Nascimento, Trad.). Porto Alegre, RS: Artmed.
38. ROUCH, L. et al. Antihypertensive Drugs, Prevention of Cognitive Decline and Dementia: A Systematic Review of Observational Studies, Randomized Controlled Trials and Meta-Analyses, with Discussion of Potential Mechanisms. *CNS Drugs*, v. 29, n. 2, p. 113–130, fev. 2015.
39. STEELE CD. Cuidados na demência em enfermagem. Porto Alegre: AMGH; 2011. p. 9-20.
40. NEHRA, A. K. et al. Proton Pump Inhibitors: Review of Emerging Concerns. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 93, n. 2, p. 240–246, fev. 2018.
41. ORTIZ-GUERRERO, G. et al. Proton Pump Inhibitors and Dementia: Physiopathological Mechanisms and Clinical Consequences. *Neural Plasticity*, v. 2018, p. 1–9, 2018.
42. LANAS-GIMENO, A.; HIJOS, G.; LANAS, Á. Proton pump inhibitors, adverse events and increased risk of mortality. *Expert Opinion on Drug Safety*, v. 18, n. 11, p. 1043–1053, 23 set. 2019.
43. XIE, Y. et al. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ open*, v. 7, n. 6, p. e015735, 2017.

44. ARIEL, H.; COOKE, J. P. Cardiovascular Risk of Proton Pump Inhibitors. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*, v. 15, n. 3, p. 214–219, 1 jul. 2019.
45. XIE, Y. et al. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. *Kidney International*, v. 91, n. 6, p. 1482–1494, jun. 2017.
46. FREEDBERG, D. E.; KIM, L. S.; YANG, Y.-X. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*, v. 152, n. 4, p. 706–715, mar. 2017.
47. ARAI, N. et al. Histamine H2-Blocker and Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Pneumonia in Acute Stroke: A Retrospective Analysis on Susceptible Patients. *PloS One*, v. 12, n. 1, p. e0169300, 2017.
48. MOMOSAKI, R. et al. Proton Pump Inhibitors versus Histamine-2 Receptor Antagonists and Risk of Pneumonia in Patients with Acute Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, v. 25, n. 5, p. 1035–1040, maio 2016.
49. BATEMAN, B. T. et al. Type of stress ulcer prophylaxis and risk of nosocomial pneumonia in cardiac surgical patients: cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, v. 347, p. f5416, 19 set. 2013.
50. SETO, C. T. et al. Prolonged use of a proton pump inhibitor reduces microbial diversity: implications for *Clostridium difficile* susceptibility. *Microbiome*, v. 2, n. 1, p. 42, 2014.
51. GOODMAN, S. G. et al. Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor: insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial. *Circulation*, v. 125, n. 8, p. 978–986, 28 fev. 2012.
52. BURKARD, T. et al. Combined clopidogrel and proton pump inhibitor therapy is associated with higher cardiovascular event rates after percutaneous coronary intervention: a report from the BASKET trial. *Journal of Internal Medicine*, v. 271, n. 3, p. 257–263, 1 mar. 2012.
53. YI, X. et al. Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Clopidogrel Is Not Associated with Adverse Outcomes after Ischemic Stroke in Chinese Population. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, v. 25, n. 12, p. 2859–2867, dez. 2016.
54. AIHARA, H. et al. Effect of individual proton pump inhibitors on cardiovascular events in patients treated with clopidogrel following coronary stenting: results from the Ibaraki Cardiac Assessment Study Registry. *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*, v. 80, n. 4, p. 556–563, 1 out. 2012.
55. CHANDRASEKHAR, J. et al. Impact of proton pump inhibitors and dual antiplatelet therapy cessation on outcomes following percutaneous coronary intervention: Results From the PARIS Registry. *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*, v. 89, n. 7, p. E217–E225, 1 jun. 2017.
56. SHI, W.-C. et al. Impact of proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients after acute myocardial infarction: a propensity score analysis from China Acute Myocardial Infarction (CAMI) registry. *Journal of geriatric cardiology : JGC*, v. 17, n. 11, p. 659–665, 2020.

57. SEHESTED, T. S. G. et al. Long-term use of proton pump inhibitors, dose-response relationship and associated risk of ischemic stroke and myocardial infarction. *Journal of Internal Medicine*, v. 283, n. 3, p. 268–281, 1 mar. 2018.
58. MARET-OUDA, J. et al. Proton Pump Inhibitor and Clopidogrel Use After Percutaneous Coronary Intervention and Risk of Major Cardiovascular Events. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 9 jul. 2021.
59. MAGGIO, M. et al. Proton Pump Inhibitors and Risk of 1-Year Mortality and Rehospitalization in Older Patients Discharged From Acute Care Hospitals. *JAMA Internal Medicine*, v. 173, n. 7, p. 518, 8 abr. 2013.
60. WEISZ, G. et al. Proton Pump Inhibitors, Platelet Reactivity, and Cardiovascular Outcomes After Drug-Eluting Stents in Clopidogrel-Treated Patients: The ADAPT-DES Study. *Circulation. Cardiovascular Interventions*, v. 8, n. 10, p. e001952, 1 out. 2015.
61. MAHABALESHWARKAR, R. K. et al. Risk of adverse cardiovascular outcomes and all-cause mortality associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors in elderly patients. *Current Medical Research and Opinion*, v. 29, n. 4, p. 315–323, 11 fev. 2013.
62. MOAYYEDI, P. et al. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology*, v. 157, n. 3, p. 682-691.e2, 2019.
63. NOLDE, M. et al. The long-term risk for myocardial infarction or stroke after proton pump inhibitor therapy (2008-2018). *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 54, n. 8, p. 1033–1040, 1 out. 2021.
64. HOEDEMAKER, N. P. G. et al. Trends in cardiovascular and bleeding outcomes in acute coronary syndrome patients treated with or without proton-pump inhibitors during the introduction of novel P2Y12 inhibitors: a five-year experience from a single-centre observational registry. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*, v. 5, n. 3, p. 127–138, 1 jul. 2019.
65. CASULA, M. et al. Use of proton pump inhibitors and risk of ischemic events in the general population. *Atherosclerosis*, v. 277, p. 123–129, 1 out. 2018.
66. PELLO LÁZARO, A. M. et al. Use of Proton-Pump Inhibitors Predicts Heart Failure and Death in Patients with Coronary Artery Disease. *PLoS One*, v. 12, n. 1, p. e0169826, 2017.
67. CHITOSE, T. et al. Clinical outcomes following coronary stenting in Japanese patients treated with and without proton pump inhibitor. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*, v. 76, n. 1, p. 71–78, 2012.
68. PARK, J.-H. et al. Comparative analysis of the risk of osteoporotic fractures with proton pump inhibitor use and histamine-2 receptor antagonist therapy in elderly women: A nationwide population-based nested case-control study. *Bone*, v. 135, p. 115306, jun. 2020.
69. PARK, J.-H. et al. Comparing proton pump inhibitors with histamin-2 receptor blockers regarding the risk of osteoporotic fractures: a nested case-control study of more than 350,000 Korean patients with GERD and peptic ulcer disease. *BMC Geriatrics*, v. 20, n. 1, 15 out. 2020.

70. BAHTIRI, E. et al. Esomeprazole use is independently associated with significant reduction of BMD: 1-year prospective comparative safety study of four proton pump inhibitors. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, v. 34, n. 5, p. 571–579, 25 jul. 2015.
71. FUSARO, M. et al. Increased Risk of Bone Fractures in Hemodialysis Patients Treated with Proton Pump Inhibitors in Real World: Results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, v. 34, n. 12, p. 2238–2245, 1 dez. 2019.
72. CHOU, Y.-S. et al. Proton pump inhibitor use and risk of hip fracture in patients with type 2 diabetes. *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, 21 ago. 2020.
73. LIN, S.-M. . et al. Proton pump inhibitor use and the risk of osteoporosis and fracture in stroke patients: a population-based cohort study. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, v. 29, n. 1, p. 153–162, 1 jan. 2018.
74. MIN, Y. W. et al. Proton pump inhibitor use is associated with hip fracture development: a nationwide population-based cohort study. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 4 nov. 2019.
75. MELLO, M. et al. Proton pump inhibitors increase the incidence of bone fractures in hepatitis C patients. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 57, n. 9, p. 2416–2422, 1 set. 2012.
76. WU, B. et al. A pharmacovigilance study of association between proton pump inhibitor and dementia event based on FDA adverse event reporting system data. *Scientific Reports*, v. 11, n. 1, 21 maio 2021.
77. LOCHHEAD, P. et al. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Cognitive Function in Women. *Gastroenterology*, v. 153, n. 4, p. 971-979.e4, out. 2017.
78. GOMM, W. et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia. *JAMA Neurology*, v. 73, n. 4, p. 410, 1 abr. 2016.
79. CHEN, L.-Y. et al. Clinical Use of Acid Suppressants and Risk of Dementia in the Elderly: A Pharmaco-Epidemiological Cohort Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 17, n. 21, p. 8271, 9 nov. 2020.
80. GRAY, S. L. et al. Proton Pump Inhibitor Use and Dementia Risk: Prospective Population-Based Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 66, n. 2, p. 247–253, 14 nov. 2017.
81. IMFELD, P. et al. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Developing Alzheimer’s Disease or Vascular Dementia: A Case–Control Analysis. *Drug Safety*, v. 41, n. 12, p. 1387–1396, 27 ago. 2018.
82. MAKUNTS, T. et al. Proton-pump inhibitor use is associated with a broad spectrum of neurological adverse events including impaired hearing, vision, and memory. *Scientific Reports*, v. 9, n. 1, p. 17280, 21 nov. 2019.