

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Segurança do uso dos inibidores da bomba de prótons

Diana Jéssica Rocha Oliveira

M

2020



Segurança do uso dos inibidores da bomba de protões

Estudante:

Diana Jéssica Da Rocha Oliveira

Correio eletrónico: dianajessicaoliveira95@gmail.com
Mestrado Integrado em Medicina
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Orientador:

Professor Doutor Ricardo Jorge Marcos Pinto

Doutoramento em Ciências Médicas
Professor Auxiliar Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto.
Assistente Hospitalar de Gastreenterologia – Centro Hospitalar Universitário do Porto

Coorientadora:

Doutora Joana Inês Alves Da Silva

Serviço de Gastroenterologia – Centro Hospitalar Universitário do Porto

Maio 2020

Segurança do uso dos inibidores da bomba de protões

Estudante:

Diana Jéssica Rocha Oliveira

(Diana Jéssica Da Rocha Oliveira)

Orientador:

Ricardo Jorge Marcos Pinto

(Ricardo Jorge Marcos Pinto)

Coorientadora:

JOANA INÊS ALVES DA SILVA

(Joana Inês Alves Da Silva)

Agradecimentos

Um agradecimento ao meu orientador, Professor Doutor Ricardo Pinto, pela sugestão de tema, por toda a disponibilidade e prestabilidade ao longo de todo o processo deste trabalho, pela enorme sabedoria partilhada e pelo estímulo que se revelaram essenciais para a realização desta dissertação de mestrado.

À Doutora Joana Silva, um agradecimento especial por todo o tempo generosamente dedicado, por toda a disponibilidade e prontidão para o esclarecimento de dúvidas, pela partilha de saberes, orientação, espírito crítico e por toda a amabilidade.

Aos meus amigos, pelo carinho, apoio e amizade ao longo destes seis anos. Sem o vosso apoio esta etapa teria sido mais difícil.

Por último, aos meus pais e ao Cláudio, por serem os meus pilares, por toda a paciência, força, incentivo, por nunca me deixarem desistir. Nada disto seria possível sem vocês. A minha gratidão.

Resumo

Os inibidores da bomba de prótons são fármacos utilizados no tratamento de várias patologias do tubo digestivo superior, de elevada prevalência, tal como a doença do refluxo gastroesofágico, doença péptica gástrica, dispepsia e também como profilaxia de doença ulcerosa péptica. O aumento da prevalência destas doenças, associado à alta eficácia, boa tolerância, perfil de segurança e baixos custos que caracterizam os IBP, têm contribuído para o seu uso crescente. Pelo exposto e por se tratar de fármacos sem necessidade de receita médica, os IBP são consumidos por longos períodos de tempo sem indicação médica. Contudo, foram documentadas potenciais complicações graves associadas à sua toma prolongada, cuja evidência científica não se encontra totalmente comprovada. O principal objetivo desta revisão bibliográfica é analisar a evidência disponível sobre a segurança e os efeitos adversos associados ao uso de IBP a longo prazo. Através da PubMed e Medline foram selecionados artigos publicados em inglês, nos últimos 10 anos, referentes a estudos em humanos, com 19 ou mais anos. Desta pesquisa, os efeitos adversos que se destacaram com o uso prolongado dos inibidores da bomba de prótons foram o aparecimento de pólipos gástricos e alterações histológicas gástricas, infeções entéricas provocadas por *Clostridium difficile*, colite microscópica, peritonite bacteriana espontânea, pneumonia adquirida na comunidade, demência, lesão renal aguda e doença renal crónica, défices nutricionais, osteoporose e interações medicamentosas. Verificou-se que, para a maioria destes efeitos, os estudos apresentam limitações que não permitem obter conclusões com forte evidência, tornando-se imperativa a necessidade de evidência com mais qualidade.

Palavras-chave: inibidores da bomba de prótons; segurança; efeitos adversos; eventos adversos; pólipos; gastrite atrófica; metaplasia; infeções por *Clostridium*; colite; peritonite; pneumonia adquirida na comunidade; demência; nefrite intersticial; vitamina B12; ferro; magnésio; osteoporose; fraturas; síndrome coronário agudo.

Abstract

Proton pump inhibitors (PPI) are drugs used in the treatment of various high prevalence conditions of the upper digestive tract, such as gastroesophageal reflux disease, gastric peptic disease, dyspepsia and prophylaxis of peptic ulcer disease. The increasing prevalence of these diseases in addition to PPI's high efficacy, good tolerance, safety profile and low cost, have led to their overuse. These factors, as well as the fact that patients can obtain PPIs without a medical prescription, led to its overconsumption for long periods of time without formal medical indication. However, despite lacking solid scientific evidence, potentially serious complications associated with its prolonged use have been documented. The main objective of this literature review is to analyze the available evidence on the safety and side effects of long-term use of PPIs. Several PubMed and Medline English articles were selected from the last 10 years of research, all of them referring to studies in humans aged 19 or more. The main side effects of long-term use of PPIs that stood out were the emergence of polyps and gastric histological changes, enteric infections caused by *Clostridium difficile*, microscopic colitis, spontaneous bacterial peritonitis, community-acquired pneumonia, dementia, acute kidney injury, chronic kidney disease, nutritional deficits, osteoporosis and drug interactions. It is also apparent that for most of these side effects, there were significant limitations in the conducted research studies, therefore not enabling strong evidence conclusions to be taken, which creates an imperative need for more and better research on this topic.

Keywords: proton pump inhibitors; safety; adverse effects; adverse events; polyps; atrophic gastritis; metaplasia; *Clostridium* infections; colitis; peritonitis; community-acquired pneumonia; dementia; interstitial nephritis; vitamin B12; iron; magnesium; osteoporosis; fractures; acute coronary syndrome.

Lista de abreviaturas

AINE's - Anti-inflamatórios não esteróides
ATPase - Adenosina-trifosfato
AVC – Acidente vascular cerebral
Cl⁻ - Iões de cloreto
CM – Colite microscópica
CV - Cardiovasculares
DMO – Densidade mineral óssea
DRC – Doença renal crónica
DRGE - Doença do refluxo gastroesofágico
ECL – Células enterocromafins
H⁺ - Iões de hidrogénio
H2RA - Antagonistas do recetor de histamina tipo 2
HO⁻ - Iões de hidróxido
IBP - Inibidores da bomba de protões
ICD – Infeção por *Clostridium difficile*
ICP – Intervenção coronária percutânea
IL-6 – Interleucina-6
K⁺ - Iões de potássio
LRA – Lesão renal aguda
NIA – Nefrite intersticial aguda
PAC - Pneumonia adquirida na comunidade
PBE – Peritonite bacteriana espontânea
SCA – Síndrome coronário agudo
TGF-β1 – Fator de crescimento transformador beta 1

Índice

Agradecimentos	i
Resumo.....	ii
Abstract	iii
Lista de abreviaturas	iv
Lista de tabelas.....	vi
Lista de figuras	vii
Introdução.....	1
Metodologia.....	3
Desenvolvimento	5
<i>Complicações gastrointestinais</i>	5
<i>Complicações extraintestinais</i>	9
<i>Défices nutricionais</i>	12
<i>Interações farmacológicas</i>	18
Conclusão	22
Bibliografia	24
Anexos.....	29

Lista de tabelas

Tabela I Estudos incluídos na revisão bibliográfica acerca da segurança do uso de inibidores da bomba de prótons	29
--	----

Lista de figuras

Figura 1 Processo de seleção de artigos incluídos na revisão.....	4
---	---

Introdução

Tem-se verificado um aumento da prevalência das patologias do tubo digestivo superior que cursam com a necessidade de terapêutica com inibidores da bomba de prótons (IBP), de referir doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), dispepsia e doença ulcerosa péptica associada a anti-inflamatórios não esteróides (AINE's).^{1,2} A par desta mudança na epidemiologia, a alta eficácia³, boa tolerância, perfil de segurança e baixos custos que caracterizam os IBP, têm contribuído para o seu uso excessivo.¹ Cerca de 70% dos indivíduos medicados com IBP não têm critérios para tal.⁴ Este uso excessivo resulta essencialmente da profilaxia inadequada das úlceras de stresse.^{3,4}

Os IBP estão indicados no tratamento da DRGE e respetivas complicações, nomeadamente, esofagite erosiva, estenose péptica ou esófago Barrett; na prevenção e tratamento da doença ulcerosa péptica⁵; na erradicação da *Helicobacter Pylori*; no tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison⁶; em doentes em estado crítico com ventilação mecânica prolongada e em pacientes com dispepsia.⁷

Em relação ao mecanismo de ação dos IBP, a dissociação da água em iões de hidrogénio (H^+) e iões de hidróxido (HO^-), a qual ocorre no citoplasma das células parietais, permite que o HO^- se associe ao dióxido de carbono formando bicarbonato. O bicarbonato é transportado para o fluido extracelular, através da membrana basolateral das células parietais, onde é trocado pelos iões de cloreto (Cl^-) que entram na célula e são secretados por canais de cloreto para o lúmen gástrico. Por sua vez, os iões H^+ ligam-se à bomba H^+ , K^+ adenosina-trifosfato (ATPase) existentes nas células parietais produtoras de ácido, que é responsável pela troca de H^+ intracelulares por iões de potássio (K^+) extracelulares, à custa de ATP. A acumulação de H^+ e Cl^- no lúmen gástrico permite a formação do ácido clorídrico, componente principal do ácido gástrico.⁸ A produção de ácido gástrico é estimulada por várias vias, nomeadamente pela gastrina, produzida nas células G do antro do estômago e do duodeno.⁹ A ligação covalente dos IBP aos resíduos de cisteína da H^+ , K^+ ATPase causam a sua inibição, com consequente redução de iões H^+ no lúmen gástrico e elevação do pH.¹⁰

Foram documentados efeitos adversos sérios com o uso de IBP. Dos efeitos laterais minor destacam-se as cefaleias, diarreia, náuseas, vómitos, dor e distensão abdominal, flatulência, obstipação, erupção cutânea, tonturas, prurido, infeções respiratórias superiores, mialgias e disfunção hepática.

Os efeitos adversos major e que se verificam a longo prazo: complicações gastrointestinais como hipergastrinemia, pólipos e alterações histológicas gástricas, infecções entéricas, colite microscópica (CM) e peritonite bacteriana espontânea (PBE); complicações extraintestinais nomeadamente pneumonia adquirida na comunidade (PAC), demência, lesão renal aguda (LRA) e doença renal crónica (DRC); défice de vitamina B12, magnésio e cálcio com consequente osteoporose e fraturas ósseas e, interações farmacológicas, particularmente com agentes antiplaquetários.

Apesar disto, alguns doentes têm indicação para o uso de IBP por períodos de tempo prolongados. Portanto, coloca-se a questão: até que ponto o seu uso será seguro? Os dados disponíveis para responder a esta pergunta ainda são escassos e, alguns deles, não consensuais. Assim, esta revisão bibliográfica tem como principal objetivo analisar a evidência disponível sobre a segurança e os efeitos adversos associados ao uso de IBP a longo prazo.

Metodologia

Foi realizada uma pesquisa utilizando as bases de dados PubMed e Medline. As palavras-chave inicialmente usadas foram “proton pump inhibitors AND safety AND adverse effects” e “proton pump inhibitors AND safety AND adverse events”. Perante informação insuficiente, procedeu-se a pesquisa mais dirigida com as seguintes palavras-chave: “proton pump inhibitors AND community-acquired pneumonia”, “proton pump inhibitors AND clostridium infections”, “proton pump inhibitors AND peritonitis”, “proton pump inhibitors AND acute coronary syndrome”, “proton pump inhibitors AND interstitial nephritis”, “proton pump inhibitors AND dementia”, “proton pump inhibitors AND osteoporosis”, “proton pump inhibitors AND fractures”, “proton pump inhibitors AND colitis”, “proton pump inhibitors AND vitamin B12”, “proton pump inhibitors AND iron”, “proton pump inhibitors AND magnesium”, “proton pump inhibitors AND polyps”, “proton pump inhibitors AND atrophic gastritis”, “proton pump inhibitors AND metaplasia”. Foram selecionados ensaios clínicos, meta-análises, estudos clínicos e revisões sistemáticas dos últimos 10 anos, escritos em inglês. Apenas foram incluídos dados referentes a estudos em humanos com 19 ou mais anos. Com o objetivo de obter mais informação, procedeu-se à inclusão de publicações mais antigas. As referências dos artigos incluídos foram analisadas para a obtenção de informação adicional. Foram excluídos artigos repetidos, todos os estudos que não abordavam os IBP ou a sua segurança e os que foram realizados em populações específicas, como doentes oncológicos, diabéticos, transplantados, internados em cuidados intensivos, entre outros, e os que avaliavam a segurança dos IBP, mas apenas quando associados a outras classes farmacológicas.

Inicialmente, todos os artigos obtidos foram selecionados pelo título e, posteriormente, pelo resumo. Dos manuscritos restantes, efetuou-se a seleção com base na leitura completa dos artigos, de acordo com o seu conteúdo, relevância e revista de publicação.

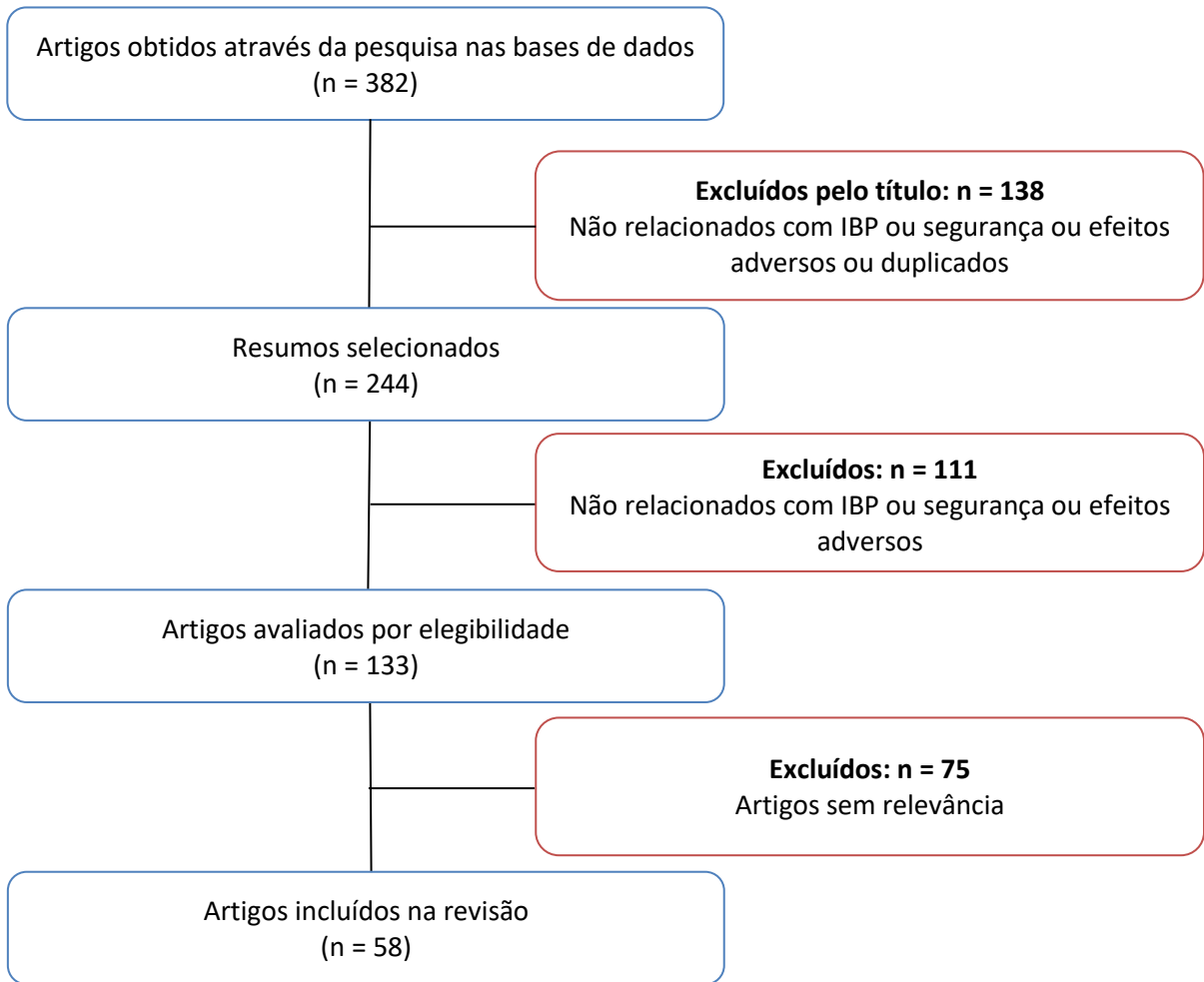


Figura 1 Processo de seleção de artigos incluídos na revisão

Desenvolvimento

Complicações gastrointestinais

Hipergastrinemia, pólipos e alterações histológicas gástricas

Estima-se que o tratamento prolongado com IBP duplique os níveis de gastrina, questionando-se qual a sua consequência clínica.¹¹

Num estudo que comparou um grupo sob IBP com grupo placebo, verificaram-se níveis de gastrina de 121.8 g/mL e 56.8 g/mL, respetivamente ($P < 0.001$). No grupo sob IBP 65.6% desenvolveram pólipos gástricos, a comparar com 37.2% do grupo placebo ($P < 0.001$), sendo o número de pólipos tanto maior quanto maior fosse a duração do tratamento. Os pólipos das glândulas fúndicas foram os mais prevalentes e mais associados com os IBP (49.2% vs 27.7%, $P < 0.001$).¹¹

Fiocca et al compararam doentes com DRGE que foram submetidos a cirurgia laparoscópica anti-refluxo com doentes tratados com esomeprazole e, verificaram que, não se observaram lesões displásicas ou neoplásicas em ambos os grupos, apesar de haver proliferação contínua das células enterocromafins (ECL) com o uso de esomeprazole.⁹

Noutro ensaio clínico que avaliou as repercussões histológicas gástricas do uso de lansoprazole durante 6 anos, não se registaram casos significativos de hiperplasia, displasia, neoplasia, metaplasia intestinal ou atrofia.¹²

A meta-análise de *Eslami et al* também não registou maior incidência de lesões pré-malignas (gastrite atrófica, metaplasia intestinal, hiperplasia das células enterocromafins e displasia) no grupo com IBP comparado com o grupo controlo.⁶

Song et al também não registaram diferenças significativas entre grupo com IBP e grupo placebo no que toca à atrofia gástrica (OR = 1.50; 95% CI 0.59 - 3.80; $P = 0.39$), metaplasia intestinal (OR = 1.46; 95% CI 0.43 - 5.03; $P = 0.55$), displasia ou neoplasia. Contudo, verificou-se um aumento da hiperplasia difusa/simples das ECL (OR = 5.01; 95% CI 1.54 - 16.26; $P = 0.007$), assim como da hiperplasia linear/micronodular (focal) (OR = 3.98; 95% CI 1.31 - 12.16; $P = 0.02$).¹³

Os estudos não apresentam grandes limitações que comprometam os seus resultados, com exceção de algum viés de seleção em dois deles.^{11,13} Assim, os IBP não se associaram a neoplasia gástrica. Contudo, verificou-se um aumento de pólipos gástricos de glândulas fúndicas, que acarretam um risco mínimo de progressão para malignidade¹⁴ e hiperplasia das ECL cuja importância clínica é incerta.¹³

Infeções entéricas por Clostridium difficile

A incidência e a severidade da infecção por *Clostridium difficile* (ICD) tem aumentado, devido à utilização banal de antibioterapia de largo espectro, mas também por outros fatores de risco como idade avançada, hospitalização prolongada, imunossupressão, insuficiência renal, entre outros. O uso de IBP tem sido considerado como potencial fator de risco.¹⁵⁻¹⁷

Trifan et al, numa meta-análise de 56 artigos, avaliaram a relação entre IBP e a ICD, mostrando uma associação significativa entre usuários de IBP e o desenvolvimento da infecção quando comparado com o grupo placebo (OR = 1.99, CI 1.73-2.30, $P < 0.001$; $I^2 = 85.41\%$). Além disso, não se verificou aumento do risco em pacientes com mais de 65 anos, comparando com indivíduos mais jovens (OR = 1.93 vs OR = 2.06, $P = 0.860$). Crê-se que, pacientes mais velhos, pelo facto de terem grande probabilidade de gastrite atrófica, têm menor taxa de secreção de ácido gástrico, pelo que os IBP não têm capacidade de diminuir ainda mais essa secreção.¹⁵

Na meta-análise de *Azab et al* são analisados 12 artigos referentes ao risco de ocorrência de ICD em meio hospitalar após o uso de IBP versus antagonistas do recetor de histamina tipo 2 (H2RA) e, concluiu-se que os IBP estavam associados a um risco aumentado (OR = 1.386; 95% CI 1.152 - 1.668; $P = 0.001$).¹⁶

Oshima et al ao realizarem uma meta-análise e revisão sistemática de 67 estudos que avaliava o risco de desenvolvimento e recorrência de ICD, demonstraram um risco significativo de ocorrência (OR = 2.34, 95% CI 1.94 - 2.82; $P < 0.00001$) e recorrência (OR = 1.73, 95% CI 1.39 - 2.15; $P = 0.02$) desta infecção devido ao uso de IBP.¹⁷

O aumento do pH gástrico por um lado, possibilita o crescimento bacteriano, que permite aumentar a concentração de ácidos biliares não conjugados responsáveis pela estimulação da conversão dos esporos do *C. difficile* na sua fase vegetativa, por outro lado possibilita a proliferação

desses mesmos esporos. Por último, há evidência que suporta que os IBP têm capacidade de influenciar a expressão genética desta bactéria.¹⁵⁻¹⁷

Estes estudos têm algumas limitações como a presença de fatores confundidores, heterogeneidade elevada, falta de informação acerca da dose, duração e adesão à terapêutica com IBP, além de que um dos estudos só abrange indivíduos hospitalizados e faz apenas a comparação com doentes expostos a H2RA e não a grupo placebo. Contudo, estas associações chamam a atenção para o uso cauteloso destes fármacos e para a necessidade de uma reavaliação criteriosa do seu uso para minimizar o risco de ICD, particularmente em doentes com fatores de risco.¹⁵⁻¹⁷

Colite microscópica

A CM é diagnosticada histologicamente, dividindo-se em colite linfocítica ou colagenosa.¹⁸ Alguns dos fatores conhecidos relacionados com o desenvolvimento da colite microscópica são o tabaco, infeção bacteriana recente, doenças auto-imunes e fármacos, nomeadamente estatinas e inibidores seletivos da recaptção de serotonina.¹⁹ Estudos recentes levantaram a hipótese de uma associação entre esta patologia e o uso de IBP.

A meta-análise e revisão sistemática de *Tong et al* apuraram um risco significativamente aumentado de CM associado aos IBP (OR = 2.68, 95% CI 1.73 – 4.17).¹⁸

Bonderup et al revelaram também associação significativa entre o uso de IBP e o desenvolvimento de CM linfocítica (OR = 3.37, 95% CI 3.08 – 3.69) ou CM colagenosa (OR = 7.04, 95% CI 6.55 – 7.56).²⁰

Concordantemente, *Capurso et al*, através da análise de 10 publicações, identificaram 25 casos de CM em usuários de lansoprazole.²¹

Os IBP têm a capacidade de modular a resposta inflamatória da mucosa do cólon em doentes que já têm os seus mecanismos de defesa alterados, justificando a associação apresentada.²⁰

Apesar dos resultados apresentados sugerirem uma associação significativa entre os IBP e a CM,^{18,20,21} é necessário interpreta-los cautelosamente, dado que o estudo de *Tong et al* apresenta

alta heterogeneidade na metodologia dos estudos incluídos e heterogeneidade populacional. Já o estudo de *Bonderup* é retrospectivo, pelo que a evidência para esta associação é fraca.^{18,20}

Peritonite bacteriana espontânea

A PBE é uma infeção potencialmente fatal que pode ocorrer em doentes com ascite e cirrose.²²

A meta-análise de 17 estudos de *Xu et al* revelou uma associação significativa entre o uso de IBP e o desenvolvimento de PBE em doentes com cirrose e ascite (OR = 2.17; 95% CI = 1.46-3.23; $P < 0.05$; $I^2 = 85.6\%$).²²

Trikudanathan et al, através da análise de 772 doentes cirróticos, encontraram uma relação entre o consumo de IBP e o desenvolvimento de PBE, em três dos quatro estudos analisados (OR = 2.77, 95% CI 1.82-4.23).²³

A meta-análise de *Deshpande et al* demonstrou um risco três vezes superior de PBE nos doentes cirróticos e com ascite que estavam medicados com IBP quando comparado com os grupos controlo (OR = 3.15, CI 2.09-4.74; $P < 0.000 01$).²⁴

No ensaio e estudo clínico de *O'Leary et al* procedeu-se a um follow-up de 6 meses, após a alta hospitalar, de doentes cirróticos para avaliar a taxa de ocorrência de infeções índice (primeira infeção desenvolvida ainda durante o internamento) e infeções subsequentes (infeção que ocorreu após a alta). Verificou-se que 24% e 23% dos doentes desenvolveram PBE índice e PBE subsequente, respetivamente, sendo que os doentes com infeções subsequentes tinham uma maior taxa de uso de IBP (72.6% vs 52.9%; $P 1/4.006$).²⁵

Os IBP diminuem a secreção de ácido gástrico, o que facilita a proliferação bacteriana, aumenta a permeabilidade e prejudica a motilidade intestinal, o que predispõe ao crescimento e translocação das bactérias através da barreira epitelial do intestino para os gânglios linfáticos e, posteriormente, para a corrente sanguínea. Os IBP têm ainda a capacidade de inibir a atividade dos neutrófilos e das células *natural-killer* o que facilita todo este processo.²²⁻²⁵

A alta heterogeneidade dos estudos e a falta de ajuste de certos fatores confundidores limita a evidência científica dos estudos referidos. Portanto, não se deve limitar o uso de IBP nos doentes cirróticos, desde que este seja adequado.

Complicações extraintestinais

Pneumonia adquirida na comunidade

Diversos estudos publicados têm descrito associações entre o uso de IBP e o desenvolvimento de PAC.^{26,27}

No estudo de coorte e meta-análise de *Filion et al*, comparou-se o risco de hospitalização por PAC entre doentes sob AINE's mais IBP e doentes apenas sob AINE's e, após o ajuste de fatores confundidores, concluiu-se que os que se encontravam sob IBP não apresentam um risco superior de PAC (OR = 1.05; 95% CI 0.89 - 1.25; $I^2=0\%$).²⁸ Contudo, como a coorte utilizada foi restrita, a generalização destes resultados fica comprometida.

O estudo clínico de *Estborn et al* analisou 24 ensaios clínicos que comparavam indivíduos expostos a esomeprazole com grupo placebo e obteve um risco relativo de desenvolver pneumonia nos indivíduos expostos de 0,66 (95% CI 0.36–1.22) quando comparado com o grupo placebo, pelo que não se verifica uma associação significativa entre o uso de esomeprazole e o risco de PAC.²⁹ Porém, trata-se de um estudo retrospectivo.

Na meta-análise de *Johnstone et al*, após a análise de 6 estudos caso-controlo, concluiu-se que a probabilidade de desenvolver PAC nos indivíduos expostos a IBP foi de 1,36 quando comparado com o controlo (95% CI 1.12–1.65; $I^2 = 92\%$, $P < 0,001$).³⁰ Apesar destes resultados sugerirem que os IBP aumentam o risco de PAC, a heterogeneidade populacional e da metodologia utilizada pelos diferentes ensaios clínicos impossibilitou a interpretação estatística sumária, fazendo com que este estudo apresente baixa evidência científica.

Após a análise de 58 estudos que avaliavam a eficácia dos IBP, a meta-análise de *Alhazzani et al* concluiu que o uso de IBP pode aumentar o risco de pneumonia quando comparado com o placebo (OR 1.52; 95% CI 0.95, 2.42).³¹ De referir, que uma das limitações deste estudo é existência de uma variabilidade apreciável nas definições de pneumonia utilizadas em cada estudo.

Propõe-se que o aumento do pH gástrico causado pela inibição da secreção ácida após o uso dos IBP facilite a colonização bacteriana do estômago e do esôfago que aumenta o risco de aspiração e potencia o desenvolvimento de PAC.^{27,28}

A diferença de resultados pode ser explicada pelas limitações apresentadas, pelo que não existe uma conclusão definitiva sobre este efeito adverso e torna-se imperativa a necessidade de mais estudos. Assim, devem ser analisados possíveis fatores de risco para a PAC antes do início da terapêutica com IBP e usar estes fármacos apenas em pacientes com indicações criteriosas.

Demência

Alguns estudos têm levantando questões sobre a possibilidade dos IBP potenciarem o desenvolvimento de demência.

Gomm et al, em estudo de coorte, compararam indivíduos com 75 ou mais anos, medicados regularmente (pelo menos uma prescrição em cada trimestre num intervalo de 18 meses) com IBP versus não medicados com IBP, concluindo que os primeiros tinham um risco superior significativo de desenvolver demência (OR = 1.44, 95% CI 1.36-1.52; $P < 0.001$). Esse risco foi mais pronunciado com esomeprazole (OR = 2.12, 95% CI 1.82 – 2.47). Constatou-se ainda redução do risco com o avançar da idade (OR = 1.69, 95% CI 1.49 – 1.92 para 75 - 79 anos; OR = 1.49; 95% CI 1.35 – 1.66 para 80 - 84 anos; OR = 1.32, 95% CI 1.22 – 1.43 para ≥ 85 anos).³² Este estudo parece apresentar evidência forte, embora não tenha em conta fatores de risco para demência, por exemplo fatores genéticos ou sociodemográficos.

Consistentemente, noutro estudo de coorte, *Tai et al* documentaram risco aumentado de demência no grupo que usou IBP (OR = 1.22, 95% CI 1.05–1.42), com incidências similares entre diferentes IBP.³³ Contudo, trata-se de um estudo retrospectivo, além de que também não foram considerados os fatores de risco para demência.

Otembra et al concretizaram um estudo semelhante, mas numa população idosa hospitalizada, com o objetivo de descobrir quais os fatores associados a delírio durante o período de internamento. Verificou-se que o uso dos IBP foi um fator independente para o desenvolvimento de delírio durante o período hospitalar (OR = 1.67, CI 1.11–2.53, $P = 0.014$).³⁴

Propôs-se que o déficit de cianocobalamina provocado pelo uso de IBP leva a deterioração cognitiva, devido à síntese prejudicada de DNA, metilação e neurotoxicidade da homocisteína. Por outro lado, tem sido sugerida uma relação entre o uso de IBP, a afeção da β e γ -secretase e o consequente aumento dos níveis cerebrais de β -amilóide, que contribui para o desenvolvimento de demência. Por último, os IBP têm a capacidade de inibir as bombas de prótons H^+ , K^+ ATPase, contribuindo para a inibição da acidificação dos lisossomas, redução da degradação da β -amilóide e aumento dos seus níveis, culminando no desenvolvimento de quadros demenciais.^{32,33,35}

Parece haver uma associação entre o uso de IBP e o desenvolvimento de demência, porém existem limitações importantes já mencionadas que influenciam os resultados apresentados. Contudo, não existe indicação para a suplementação com cianocobalamina nos idosos sob IBP.

Lesão renal aguda e Doença renal crónica

Desde 1992, altura em que foi identificado um possível caso de nefrite intersticial aguda (NIA) induzida pelo omeprazole, têm sido descritas algumas associações entre o uso de IBP e o possível desenvolvimento desta patologia.^{36,37}

Num estudo caso-controlo, *Kelpster et al* documentaram uma associação entre o uso de IBP e o diagnóstico de doença renal (OR = 2.04; CI 1.53, 2.71), com o dobro de diagnosticados no grupo sob IBP comparado com o grupo placebo.³⁶

Blank et al também conduziram um estudo caso-controlo em que o uso recente de IBP foi associado a um risco superior de NIA (OR = 5.16, 95% CI 2.21–12.05; $P < 0.001$) quando comparado com o uso passado (OR = 4.82; 95% CI 2.43–9.58; $P < 0.001$).³⁷

Por outro lado, no estudo caso-controlo de *Arora et al* demonstrou-se aumento significativo de DRC (OR = 1.10; 95% CI 1.05 – 1.16, $P < 0.0001$) nos doentes submetidos a pelo menos três meses de IBP em relação ao grupo de controlo.³⁸

Xie et al observaram também um risco superior de DRC nos doentes com IBP quando comparado com o grupo medicado com H2RA (OR = 1.28; 95% CI 1.23 - 1.34).³⁹

O facto de a NIA ser diagnosticada tardiamente por se apresentar com manifestações inespecíficas, levou a um risco acrescido de 10% de desenvolvimento de DRC e, em alguns casos, morte. Mesmo com a retirada dos IBP e o uso de corticóides, a lesão renal pode manter-se devido ao rápido desenvolvimento de fibrose intersticial após o início do processo inflamatório. Além disso, a nefrite intersticial crónica progressiva pode levar a hipomagnesémia, que tem sido associada à progressão para DRC, principalmente em doentes diabético tipo 2.^{38,39}

Lazarus et al também verificaram que o uso de IBP associou-se a maior risco de DRC (OR = 1.50; 95% CI 1.14 – 1.96; $P = 0.003$) e LRA (OR = 1.64; 95% CI 1.22 – 2.21; $P < 0.001$). Quando o estudo foi replicado em pacientes do Geisinger Health System, numa coorte de 248751 doentes, com uma taxa de filtração glomerular de pelo menos 60 mL/min/1.73 m², que receberam tratamento entre Fevereiro de 1997 e Outubro de 2014, esta associação manteve-se quer para a DRC (OR = 1.22; 95% CI 1.19 - 1.25; $P < 0.001$), quer para a LRA (OR = 1.31, 95% CI 1.22 – 1.42, $P < 0.001$). O uso de IBP foi considerado um fator de risco independente para o desenvolvimento de DRC e LRA.⁴⁰

Os estudos apresentados têm algumas limitações, nomeadamente vários viés de classificação, sobrevivência e seleção, número limitado de casos identificados no estudo de *Blank et al*, entre outras, contudo não parecem afetar significativamente os resultados. Assim, parece existir relação entre os IBP e posterior diagnóstico de doença renal. Portanto, torna-se imprescindível que o clínico esteja consciente desta associação e preste atenção a possíveis manifestações de doença renal, de forma a diagnosticar e tratar precocemente esta patologia. Nos doentes de risco, deve-se apenas prescrever IBP se tiverem indicações claras, monitorizando frequentemente a função renal. Tendo em conta a evidência científica exposta, o desenvolvimento de NIA de início recente após o uso de IBP justifica a sua retirada de imediato.

Défices nutricionais

Vitamina B12

A produção de ácido no estômago está implicada no processo de absorção de vitamina B12 (cianocobalamina). Esta é convertida na sua fração livre após a ação do ácido clorídrico e da pepsina no estômago, que permitem a dissociação da vitamina B12 das proteínas às quais ela se encontra

ligada, reassociando-se a proteínas presentes no estômago (proteínas R). Já no duodeno, as enzimas pancreáticas permitem que a cianocobalamina se liberte destas proteínas, associando-se desta vez ao fator intrínseco (proteína de transporte) que possibilita a sua absorção por recetores específicos no íleo.^{41,42} A supressão ácida pode dificultar a dissociação entre a cianocobalamina e as proteínas, o que explica este déficit em doentes sob IBP. Por um lado, o déficit resultante pode ser subtil, com frustres sintomas. Por outro lado, concentrações cada vez menores de vitamina B12 podem causar anemia megaloblástica ou alterações neurológicas, desde manifestações ligeiras, como alteração da sensibilidade distal, até alterações neurológicas mais marcadas, incluindo parestesias, disfunção autonómica, psicose e depressão.^{41,42}

Em 1994, *Marcuard et al* documentaram uma diminuição da absorção de vitamina B12 de 3.2% para 0.9% ($P = 0.031$) em homens saudáveis que foram medicados com 20 mg de omeprazole e, uma diminuição de 3.4% para 0,4% com 40 mg de omeprazole. Verificou-se também relação dose-dependente entre o omeprazole e a diminuição da absorção desta vitamina. Todavia, a amostra continha apenas 10 indivíduos.⁴¹

Similarmente, numa meta-análise e revisão sistemática, *Jung et al* confirmaram uma associação positiva entre o uso de IBP superior a 10 meses e o déficit de cianocobalamina (OR = 1.83, 95% CI 1.36 – 2.46, $P < 0.001$). Mas, a amostra analisada em 4 dos 5 estudos revelou-se pequena (125, 14, 78 e 76 indivíduos em quatro dos estudos, 23314 no quinto estudo) e a definição do déficit de vitamina B12 varia nos cinco estudos analisados pelo que, os fatores como anemia perniciosa, gastrectomia ou gastrite crónica atrofica que, por si só, podiam ser responsáveis por esta deficiência, não foram totalmente excluídos.⁴²

Outro dos mecanismos que podem explicar esta alteração é o crescimento bacteriano que produz análogos da vitamina B12 que competem com a mesma. Além disso, o omeprazole, também pode diminuir a concentração de fator intrínseco, condicionando a absorção de vitamina B12, embora esta hipótese pareça ser menos provável, dado que foram encontradas concentrações adequadas de fator intrínseco no ácido gástrico de paciente sob omeprazole.⁴¹

Hirschowitz et al estudaram 61 doentes com hipersecreção ácida medicados com lansoprazole, que demonstraram que quanto maior a duração do tratamento com IBP, maior era a diminuição dos níveis de cianocobalamina. Contudo, como mais de 50% destes doentes, mesmo medicados com IBP, tinham valores de pH inferiores a 3.5 devido à sua hipersecreção, os autores não conseguiram explicar o déficit de cianocobalamina, já que a supressão ácida não parecia ser

suficiente. Este déficit pode ter sido devido a fatores confundidores presentes em alguns doentes, nomeadamente antrectomia e pancreatite crónica.⁴³

Schenk et al, não encontraram alterações significativas na excreção de urina de 24 horas da fração livre da cianocobalamina, antes e durante o tratamento, quer com 20 mg (16.5 ± 2.06 % versus 16.3 ± 1.69 %, antes e durante respetivamente), quer com 40 mg de omeprazole (13.5 ± 1.89 versus 17.5 ± 1.93 %, antes e durante respetivamente). Pelo contrário, a excreção urinária de cianocobalamina ligada às proteínas diminuiu significativamente, tanto com 20 mg de omeprazole (1.31 ± 0.20 versus 0.54 ± 0.17 % antes e durante o tratamento respetivamente; $P < 0.02$), como com 40 mg de omeprazole (1.25 ± 0.26 versus 0.29 ± 0.06 %, respetivamente; $P < 0.02$). Os níveis séricos de vitamina B12 mantiveram-se dentro do intervalo normal (180-900 pg/mL), antes (298 ± 27 pg/mL) e durante o tratamento (261 ± 16 pg/mL). Conclui-se que a absorção da vitamina B12 ligada às proteínas está comprometida durante o uso de omeprazole, porém após o tratamento não se registaram alterações nos níveis séricos da cianocobalamina.⁴⁴

Attwook et al revelaram-se os únicos de entre os estudos já apresentados que, após analisarem dois estudos que avaliavam os níveis de vitamina B12 no sangue de doentes, durante 7 e 14 anos após início de terapêutica com IBP versus cirurgia anti-refluxo, concluíram que os mesmos não sofreram alteração significativa. Porém, há que salientar a existência de fatores confundidores, nomeadamente o facto de os doentes do grupo exposto a IBP apresentarem um maior tempo de exposição em comparação com os que sofreram a cirurgia (12 versus 10 anos).⁴⁵

Apenas um dos artigos incluídos não mostrou relação entre a terapêutica com IBP e a deficiência de vitamina B12. Contudo, os restantes estudos que apontam para esta associação apresentam limitações, nomeadamente a sua natureza retrospectiva e o tamanho amostral.

Assim, perante o uso necessário e prolongado de IBP, poderá estar indicada a monitorização dos níveis de cianocobalamina, sendo que está por determinar a periodicidade e os fatores de risco adicionais que teriam indicação para tal.

Ferro

O ácido gástrico permite a conversão da forma férrica do ferro proveniente da dieta à forma ferrosa, facilitando a sua absorção. Supõe-se que os IBP, ao criarem um ambiente hipoclorídrico, diminuem a absorção deste elemento, originando anemia por deficiência de ferro.⁴⁶

No mesmo estudo referido anteriormente, *Attwook et al* também verificaram estabilidade dos níveis de ferro sérico após o uso prolongado de IBP, não documentando igualmente alterações na capacidade de ligação do ferro.⁴⁵

Koop et al avaliaram prospetivamente 34 indivíduos sob IBP, detetando diminuição das concentrações de ferro sérico apenas em dois, apontando outras causas para este decréscimo, não relacionadas com a terapêutica IBP.⁴⁷ Importante referir tratar-se de um estudo pequeno e antigo.

Por sua vez, *Stewart et al* procederam ao estudo de 109 indivíduos diagnosticados com Síndrome de Zollinger-Ellison, dos quais 89 foram sujeitos a 6 anos de tratamento com omeprazole. Os resultados obtidos não sugeriram diminuição das reservas ou déficit de ferro.⁴⁸

A ausência de alterações nos níveis de ferro nos pacientes sob IBP, pelo menos nos quatro a seis anos iniciais, mostram que as doses de IBP administradas não são suficientes para causar acloridria completa, permitindo a absorção de ferro.^{45,47,48} Assim, não se justifica a monitorização dos níveis de ferro com o seu uso.

Num outro estudo, *Sarzynski et al* compararam 98 indivíduos sob IBP durante mais de um ano, com 98 pessoas do grupo de controlo e observaram que 20% dos indivíduos medicados com IBP apresentaram uma diminuição significativa da hemoglobina (-0.19 g/dL, $P = 0.03$) e do hematócrito (-0.63%, $P = 0.02$), concluindo que a anemia por déficit de ferro pode ser outro dos efeitos adversos do uso prolongado de supressores de ácido.⁴⁶ Porém, este estudo é retrospectivo, apresenta uma pequena amostra populacional pelo que a evidência científica não é forte e não há fundamento para a monitorização dos valores de hemoglobina.

Magnésio

O espetro clínico da hipomagnesemia varia desde assintomático até ao desenvolvimento de manifestações graves, nomeadamente convulsões tónico-clónicas generalizadas, tetania e arritmias cardíacas.

Bahtiri et al compararam um grupo controle com pacientes sob IBP, e obtiveram uma incidência de hipomagnesemia de 3.8%, sendo que 6 casos (3.6%) correspondiam ao grupo com IBP e 2 casos (4.8%) ao grupo controle ($P = 0.724$), não havendo diferença significativa entre grupos.⁴⁹

Pasina et al, analisaram 604 pacientes, observando maior prevalência de hipomagnesemia no grupo sob IBP (21.1% versus 7.2%, $P < 0.001$). Esse risco foi superior nos pacientes medicados por um período inferior a um ano, contudo a gravidade foi maior naqueles submetidos a um tratamento mais prolongado.⁵⁰

Também na meta-análise e revisão sistemática de *Park et al*, 27.1% dos indivíduos medicados com IBP desenvolveram hipomagnesemia, comparativamente a 18.4% dos que não usaram IBP.⁵¹

Liao et al também documentaram um aumento do risco de hipomagnesemia no grupo sob IBP (OR = 1.44, 95% CI 1.13 – 1.76, $I^2 = 85.2\%$).⁵²

A concentração do magnésio sérico depende da sua absorção intestinal e da sua excreção renal. Estes resultados podem ser explicados pelo facto de existirem certos recetores dos canais de transporte de magnésio no lúmen intestinal, responsáveis pela sua absorção intestinal e, pensa-se que, a concentração de H^+ e, conseqüentemente, a variação do pH, pode alterar a ligação do magnésio aos seus recetores, prejudicando a sua absorção e causando hipomagnesémia. Por outro lado, em pacientes com função renal diminuída e conseqüente excreção prejudicada, a homeostase do magnésio passa a ser controlada pela absorção intestinal. Logo, os diuréticos, como têm capacidade de aumentar a excreção renal de magnésio, tornam-se um fator de risco independente para a hipomagnesémia.^{52,53}

Apesar da maioria dos estudos apresentar uma relação entre a terapêutica com IBP e o desenvolvimento de hipomagnesemia, devido à heterogeneidade de dois dos estudos, esta conclusão necessita de suporte por outras investigações.^{51,52} Devido à fraca evidência científica, não está recomendado o rastreio rotineiro da hipomagnesemia em doentes que vão iniciar terapêutica com IBP e que não apresentam fatores de risco adicionais. Nos doentes com insuficiência renal, medicados com diuréticos ou com sintomas de hipomagnesemia deve-se considerar a monitorização dos níveis de magnésio.

Cálcio, osteoporose e fraturas ósseas

Pensa-se que 4,7% das fraturas femorais possam estar relacionadas com o uso de IBP.⁵⁴ Assim, foi realizada uma pesquisa para perceber se os estudos são consensuais entre si e qual a conclusão.

Yu et al, na sua meta-análise, depararam-se com um aumento do risco de fratura nos pacientes com IBP (OR = 1.16, 95% CI 1.02 – 1.32), particularmente fratura do fémur (OR = 1.30, 95% CI 1.19 – 1.43) e da coluna vertebral (OR = 1.56, 95% CI 1.31 – 1.85).⁵⁴

Concordantemente, *Khalili et al* documentaram um aumento de 35% do risco de fratura do fémur nas mulheres pós-menopausa sob IBP versus as não medicadas (OR = 1.35, 95% CI 1.13 – 1.62), que era tanto maior quanto maior a duração do tratamento.⁵⁵

Giusti et al conduziram uma revisão sistemática em que observaram que, as mulheres que estavam sob IBP apresentavam um maior risco de fraturas atípicas subtrocantéricas ou do eixo femoral.⁵⁶

De forma semelhante, *Lewis et al* associaram o uso prolongado de IBP com o risco aumentado de quedas (OR = 2.17, 95% CI 1.25 – 3.77, $P = 0.006$) e fraturas (OR = 1.95, 95% CI 1.20 – 3.16, $P = 0.007$).⁵⁷

Ye et al também registaram um aumento significativo do risco de fratura do fémur em doentes sob IBP (OR = 1.24, 95% CI 1.15 – 1.34, $P < 0.00001$), contudo esta relação só se manteve quando a exposição foi de curto (menos de um ano) (OR = 1.25, 95% CI 1.20 – 1.31, $P < 0.0001$) ou médio prazo (um a três anos) (OR = 1.19, 95% CI 1.05-1.30, $P = 0.006$).⁵⁸

Por sua vez, *Bahtiri et al* ao analisarem doentes que foram submetidos a diferentes IBP e placebo, constataram que a prevalência de osteoporose nos usuários de IBP foi 22,2% comparado com 11,9% do grupo placebo. O esomeprazole e o pantoprazole foram associados a alterações significativas no T score a nível de todo o fémur ($Z = -2.503$, $P = 0.012$ e $Z = -1.985$, $P = 0.047$, respetivamente), enquanto que o lansoprazole levou a alterações mais pronunciadas no colo do fémur ($Z = -2.297$, $P = 0.022$). Por último, verificaram que o esomeprazole era um forte preditor do T score da coluna lombar e do colo do fémur, com uma considerável redução na densidade mineral óssea (DMO).⁵⁹

Já *Hansen et al* não observaram uma diminuição da absorção de cálcio intestinal em mulheres pós-menopausa sob uso contínuo de IBP durante 30 dias.⁶⁰

Por fim e, contrariamente aos resultados já mencionados, *Solomon et al* não registaram uma diminuição da DMO com o uso de IBP, em mulheres entre os 42 e 52 anos (transição para a menopausa), em comparação com o grupo de controlo.⁶¹

A capacidade de inibição da bomba H^+/K^+ -ATPase dos osteoclastos pode explicar este facto. Sugere-se também que a hipocloridria provocada pelos IBP prejudiquem a absorção do cálcio, dado que o ácido gástrico é responsável por potenciar esta absorção.^{54,58} O terceiro mecanismo defende que, o défice de cianocobalamina causado pelos IBP leva a neuropatia periférica, aumentando o risco de queda e consequente fratura óssea.^{54,57} Por outro lado, o uso prolongado de IBP, ao favorecer o crescimento bacteriano, leva a diminuição da absorção de nutrientes, contribuindo para o risco de fratura.⁶⁰ O facto de um dos estudos documentar uma maior associação entre a diminuição da DMO e o uso do esomeprazole é explicado pela maior capacidade de supressão ácida deste IBP.⁵⁹ Contudo, um dos estudos concluiu que a exposição contínua durante 30 dias a omeprazole, em mulheres na pós-menopausa, não diminuiu a absorção de cálcio intestinal, contrariando a hipótese de este ser um dos mecanismos pelo qual os IBP aumentam o risco de osteoporose e fratura.⁶⁰

Tendo em conta os resultados contraditórios e as limitações dos estudos, nomeadamente o facto de alguns serem observacionais e retrospectivos, torna-se essencial maior investigação para obter conclusões assertivas. Enquanto isso, como não existe evidência suficiente para a monitorização da DMO durante o tratamento com IBP, o clínico deve considerar o seu controlo rotineiramente apenas nos doentes a iniciar IBP e com fatores de risco para osteoporose e fraturas.

Interações farmacológicas

Agentes antiplaquetários

O clopidogrel é um antiagregante plaquetário usado em conjunto com a aspirina para a prevenção secundária do síndrome coronário agudo (SCA) e trombose de stents coronários. Devido ao aumento do risco de efeitos adversos gastrointestinais, os IBP são prescritos em conjunto com

o clopidogrel para prevenir a hemorragia gastrointestinal. Há uma preocupação crescente acerca da possível diminuição do efeito antiplaquetário causada por esta associação e o consequente desenvolvimento de desfechos cardiovasculares adversos, particularmente SCA, acidente vascular cerebral (AVC) e morte cardiovascular.

O clopidogrel é metabolizado no fígado através da isoforma 2C19 do CYP450 para adquirir as suas propriedades antiplaquetárias, uma vez que é um pró-fármaco. Assim, outros fármacos, como os IBP, que sejam metabolizados e que tenham o potencial de inibir esta via, influenciam o efeito do clopidogrel, aumentando o risco de eventos cardiovasculares. De facto, o omeprazole tem um alto potencial de inibição desta isoenzima.^{62,63} Por outro lado, o ticagrelor é um inibidor da P2Y12 que não requer biotransformação nem tem interação farmacocinética ou farmacodinâmica conhecida com os IBP.

Cuisset et al compararam a influência do omeprazole e do pantoprazole na atividade antiplaquetária do clopidogrel. Inicialmente, as respostas plaquetárias eram semelhantes entre os pacientes randomizados para omeprazole e pantoprazole. Após um mês de tratamento, constatou-se uma melhor resposta plaquetária ao clopidogrel no grupo que recebeu pantoprazole (36% versus 48%). Contudo, trata-se de uma amostra populacional reduzida (104 pacientes).⁶²

Yun et al também demonstraram que o tratamento com omeprazole diminuiu o efeito inibitório do clopidogrel na ativação plaquetária, diminuindo a atividade antiplaquetária.⁶⁴ Porém, o número de participantes (20) no estudo é reduzido.

Num ensaio clínico *Fernando et al* avaliaram a função plaquetária de doentes sob clopidogrel e aspirina com esomeprazole e compararam com o grupo placebo (clopidogrel e aspirina sem esomeprazole). Observou-se uma redução da atividade antiplaquetária com o uso simultâneo do esomeprazol e clopidogrel, quando comparado com o grupo placebo. Porém, este ensaio clínico apresenta uma amostra diminuta (31 pacientes).⁶⁵

Zhang et al avaliaram o efeito antiplaquetário de doentes com e sem esomeprazol em dois grupos de pacientes duplamente antiagregados: saudáveis e com stent coronário. Nos primeiros, o esomeprazole diminuiu significativamente ($P < 0.01$) o efeito antiplaquetário do clopidogrel ($35.1 \pm 1.3\%$ com esomeprazole vs $30.4 \pm 1.8\%$ sem esomeprazole). Nos doentes com stent coronário, a agregação plaquetária foi apenas ligeiramente superior no grupo sujeito a esomeprazole ($37.1 \pm 1.8\%$ vs $35.5 \pm 1.5\%$ sem esomeprazole).⁶⁶ Todavia, trata-se de um estudo observacional.

Nicolau et al submeteram doentes com SCA e sem revascularização ao uso clopidogrel e prasugrel, com ou sem associação de IBP e, obtiveram uma menor frequência de SCA no grupo sujeito a IBP e prasugrel, quando comparado com o grupo de IBP e clopidogrel (OR = 0.61; 95% CI 0.42 – 0.88), não se observando achados significativos entre os diferentes IBP.⁶⁷ Contudo, não houve atribuição aleatória do uso de IBP.

No ensaio clínico de *Goodman et al* foi avaliado o risco de desfechos cardiovasculares adversos com o uso concomitante de IBP com clopidogrel ou ticagrelor. Verificou-se uma taxa de 13% versus 10.9% para estes eventos no grupo do clopidogrel com e sem o uso de IBP, respetivamente e uma taxa de 11% versus 9.2% no grupo do ticagrelor com e sem o uso de IBP, respetivamente. Além disso, os doentes com omeprazole tinham maiores taxas dos eventos adversos, quer estivessem com o clopidogrel (OR = 1.41; 95% CI 1.19 - 1.68) ou com o ticagrelor (OR = 1.33; 95% CI 1.13 - 1.57), enquanto que com o pantoprazole essas taxas foram maiores com o ticagrelor (OR = 1.28; 95% CI 1.04 - 1.56). Os autores não conseguem justificar os resultados relativos ao ticagrelor, dado que a sua metabolização não é influenciada pelos IBP, apontando a ausência de ajuste de fatores confundidores como uma potencial causa.⁶³

No estudo clínico de *Hudzik et al*, compararam-se dois grupos de indivíduos submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP) em que ambos estavam sob dupla antiagregação plaquetária (aspirina e clopidogrel), sendo que um dos grupos tinha associado o omeprazole. Obtiveram-se maiores concentrações de interleucina-6 (IL-6) (4.7 pg/mL) com maior incidência de eventos cardiovasculares (55.6% vs 20.0%; $p = 0.02$) no grupo com omeprazole em comparação com o grupo controlo ([IL-6] = 1.65 pg/mL). Os aumentos das concentrações de IL-6 são explicados pela atenuação da atividade do clopidogrel pelo omeprazole, que se associa ao aumento das reações inflamatórias e, consequentemente, a eventos isquémicos.⁶⁸ Contudo, este estudo apresenta alguma heterogeneidade no grupo de estudo.

No ensaio clínico de *Vaduganathan et al* compararam-se diferentes doses de aspirina com o uso simultâneo de omeprazole ou placebo, concluindo que o uso deste IBP não aumenta o risco de eventos cardiovasculares adversos (baixa dose: 5.6% vs. 5.5%, $P = 0.95$; alta dose: 4.2% vs. 5.5%, $P = 0.92$).⁶⁹ Porém, podem haver viés na comparação dos efeitos clínicos, uma vez que as doses de aspirina não foram randomizadas.

Gargiulo et al verificaram que as taxas de morte, SCA e AVC, após o ajuste de fatores confundidores, foram semelhantes nos pacientes que usaram ou não IBP e que estavam medicados com aspirina e clopidogrel (9.2% versus 11.5%; OR = 1.051; 95% CI 0.788-1.400; $P = 0.736$).⁷⁰

O estudo prospectivo de *Ren et al* avaliou 172 pacientes medicados com aspirina e clopidogrel que foram randomizados para receber omeprazole ou placebo durante 30 dias após ICP eletiva. Não houve diferenças significativas na atividade plaquetária nem na inibição da atividade plaquetária com a administração da dupla antiagregação plaquetária associado a omeprazole, quando comparado com o placebo, assim como não se constatou uma diminuição da resposta ao clopidogrel com este IBP. Apenas se registou uma diminuição ligeira da inibição plaquetária do clopidogrel provocada pelo omeprazole. Além disso, não se observaram eventos isquémicos cardíacos ou cerebrovasculares adicionais.⁷¹

Num ensaio clínico, ao avaliar pacientes medicados com prasugrel e clopidogrel, *O'Donoghue et al* registaram uma inibição da agregação plaquetária inferior para os doentes sob IBP, quando comparado com o grupo de controlo, quer com o clopidogrel ($23.2 \pm 19.5\%$ versus $35.2 \pm 20.9\%$, $P = 0.02$, respetivamente), quer com o prasugrel ($69.6 \pm 13.5\%$ versus $76.7 \pm 12.4\%$, $P = 0.054$, respetivamente). Porém, não se demonstrou associação entre o uso de IBP e o desenvolvimento de eventos cardiovasculares nos doentes tratados com clopidogrel (OR = 0.94, 95% CI 0.80-1.11) ou com prasugrel (OR = 1.00, 95% CI 0.84-1.20).⁷²

Parece haver alguma interação farmacocinética entre os IBP e o clopidogrel, porém a evidência científica ainda não é unânime. Não existem recomendações para não usar IBP e antiagregantes plaquetários simultaneamente. Contudo, devido aos resultados dos estudos apresentados, sugere-se um uso cuidadoso do clopidogrel e omeprazole juntos, optando por outro IBP sempre que exequível e na mínima dose possível.

Conclusão

Os IBP devem ser utilizados apenas quando têm indicações criteriosas, devendo ser prescritos com cautela adicional nos doentes com risco acrescido de desenvolver as complicações mencionadas. Embora estejam descritos vários efeitos adversos associados aos IBP, não existe clara evidência científica destas associações, existindo vários estudos discordantes e com limitações importantes na sua metodologia.

Os IBP mostraram um grau de segurança confiável no que concerne ao desenvolvimento de neoplasia gástrica, e por isso não existem recomendações quanto ao seu uso neste contexto. Contudo, é importante investigar acerca do impacto clínico da hiperplasia das ECL.

Relativamente às complicações gastrointestinais, os IBP parecem aumentar o risco de ICD, colite microscópica e PBE. Embora não existam recomendações específicas quanto à prescrição de IBP nestas situações, o seu uso deve ser cauteloso e limitado à necessidade absoluta em doentes com fatores de risco para o desenvolvimento destes eventos adversos.

Em relação às complicações extraintestinais, também não existe consenso acerca da relação entre o uso de IBP e o desenvolvimento de PAC, pelo que não existem recomendações quanto à sua prescrição. Mais uma vez, sugere-se a avaliação de possíveis fatores de risco para a PAC de forma a identificar os doentes de maior risco, nos quais se deve evitar o uso prolongado de IBP. Deve tomar-se especial atenção aos doentes com maior risco de aspiração, nomeadamente doentes com disfagia ou demência avançada.

Apesar da evidência não ser definitiva, alguns estudos mostram haver uma ligação entre o uso de IBP e o desenvolvimento de demência. Novamente, o reconhecimento de fatores de risco é essencial na gestão destes doentes, não esquecendo o papel da monitorização clínica. É prioritário limitar o tempo de tratamento ao estritamente necessário.

O desenvolvimento de NIA de início recente após o uso de IBP, justifica a sua retirada de imediato, e se se tratar de doentes com risco elevado de LRA, a função renal deve ser monitorizada frequentemente.

Quanto aos défices nutricionais, a monitorização de vitamina B12 não está indicada em todos os doentes. É importante identificar sinais clínicos e analíticos indiretos da sua deficiência, bem como reconhecer populações mais suscetíveis, nas quais poderá ser importante avaliar os níveis de vitamina B12 previamente ao início do tratamento. Contudo, ainda está por determinar a periodicidade e os fatores de risco adicionais que teriam indicação para tal. Relativamente ao metabolismo do ferro, não está indicada a monitorização do ferro sérico nem da hemoglobina em doentes sob IBP. Quanto ao magnésio, apesar de se verificar hipomagnesémia com os IBP, uma vez

que a evidência apresentada não é suficientemente forte para considerar a monitorização rotineira, só está recomendada a monitorização dos seus níveis nos doentes com insuficiência renal, medicados com diuréticos ou com sintomas de hipomagnesemia. Similarmente, o clínico deve considerar o controlo da DMO apenas nos doentes a iniciar IBP e com fatores de risco para osteoporose e fraturas ósseas.

Por fim, ainda não existe consenso relativamente à interação entre os IBP e o clopidogrel. Apesar de não existirem recomendações para a suspensão do uso simultâneo de IBP e antiagregantes plaquetários, deve-se ter particular cuidado com o uso do clopidogrel e omeprazole em simultâneo, optando por outro IBP sempre que exequível e na mínima dose possível.

Apesar dos potenciais efeitos adversos dos IBP, alguns doentes têm indicação para a sua utilização, sendo nestes casos importante a monitorização clínica e o reconhecimento dos sinais de alarme para o desenvolvimento de efeitos adversos. Para isso, o seu reconhecimento é fundamental. Outra atitude necessária é a limitação do tempo de terapêutica. Um exemplo clássico é a DRGE, em que existe a tendência para o doente fazer IBP permanentemente mesmo sem indicação. O médico deve procurar ter conhecimento de quais as situações clínicas que o exigem (por exemplo, esófago de Barrett), optando pela toma *on demand* em situações de controlo sintomático, utilizando a dose mínima eficaz. O internamento também é um bom momento para avaliar a necessidade de IBP, pelo que esta deve ser reavaliada antes da alta hospitalar e, caso se opte pela sua manutenção, devem ser agendadas consultas, após 4-8 semanas, de forma a considerar uma redução ou cessação de IBP quando possível. Os H2RA e antiácidos em SOS, são uma opção para proceder ao desmame dos IBP, permitindo o controlo dos sintomas.

Bibliografia

1. Naunton M, Peterson GM, Bleasel MD. Overuse of proton pump inhibitors. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2000;25(5):333-340.
2. Eid SM, Boueiz A, Paranj S, Mativo C, Landis R, Abougergi MS. Patterns and predictors of proton pump inhibitor overuse among academic and non-academic hospitalists. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2010;49(23):2561-2568.
3. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008;336(7634):2-3.
4. Jackson MA, Goodrich JK, Maxan ME, et al. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. *Gut*. 2016;65(5):749-756.
5. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2017;152(4):706-715.
6. Eslami L, Nasser-Moghaddam S. Meta-analyses: does long-term PPI use increase the risk of gastric premalignant lesions? *Archives of Iranian medicine*. 2013;16(8):449-458.
7. Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, Ottonello A, Savarino E. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. *European journal of internal medicine*. 2017;37:19-24.
8. Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *Journal of neurogastroenterology and motility*. 2013;19(1):25-35.
9. Fiocca R, Mastracci L, Attwood SE, et al. Gastric exocrine and endocrine cell morphology under prolonged acid inhibition therapy: results of a 5-year follow-up in the LOTUS trial. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;36(10):959-971.
10. Mullin JM, Gabello M, Murray LJ, et al. Proton pump inhibitors: actions and reactions. *Drug discovery today*. 2009;14(13-14):647-660.
11. Hsu WH, Wu IC, Kuo CH, et al. Influence of proton pump inhibitor use in gastrointestinal polyps. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2010;26(2):76-83.
12. Haber MM, Hunt B, Freston JW, et al. Changes of gastric histology in patients with erosive oesophagitis receiving long-term lansoprazole maintenance therapy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;32(1):83-96.
13. Song H, Zhu J, Lu D. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(12):Cd010623.
14. Brosens LA, Giardiello FM, Offerhaus GJ, Montgomery EA. Syndromic Gastric Polyps: At the Crossroads of Genetic and Environmental Cancer Predisposition. *Advances in experimental medicine and biology*. 2016;908:347-369.
15. Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of Clostridium difficile infection: Systematic review and meta-analysis. *World journal of gastroenterology*. 2017;23(35):6500-6515.
16. Azab M, Doo L, Doo DH, et al. Comparison of the Hospital-Acquired Clostridium difficile Infection Risk of Using Proton Pump Inhibitors versus Histamine-2 Receptor Antagonists for Prophylaxis and Treatment of Stress Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut and liver*. 2017;11(6):781-788.
17. Oshima T, Wu L, Li M, Fukui H, Watari J, Miwa H. Magnitude and direction of the association between Clostridium difficile infection and proton pump inhibitors in adults and pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of gastroenterology*. 2018;53(1):84-94.
18. Tong J, Zheng Q, Zhang C, Lo R, Shen J, Ran Z. Incidence, prevalence, and temporal trends of microscopic colitis: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2015;110(2):265-276; quiz 277.

19. Fernandez-Banares F, de Sousa MR, Salas A, et al. Epidemiological risk factors in microscopic colitis: a prospective case-control study. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(2):411-417.
20. Bonderup OK, Fenger-Gron M, Wigh T, Pedersen L, Nielsen GL. Drug exposure and risk of microscopic colitis: a nationwide Danish case-control study with 5751 cases. *Inflammatory bowel diseases*. 2014;20(10):1702-1707.
21. Capurso G, Marignani M, Attilia F, et al. Lansoprazole-induced microscopic colitis: an increasing problem? Results of a prospective case-series and systematic review of the literature. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2011;43(5):380-385.
22. Xu HB, Wang HD, Li CH, et al. Proton pump inhibitor use and risk of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a systematic review and meta-analysis. *Genetics and molecular research : GMR*. 2015;14(3):7490-7501.
23. Trikudanathan G, Israel J, Cappa J, O'Sullivan DM. Association between proton pump inhibitors and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients - a systematic review and meta-analysis. *International journal of clinical practice*. 2011;65(6):674-678.
24. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, et al. Acid-suppressive therapy is associated with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2013;28(2):235-242.
25. O'Leary JG, Reddy KR, Wong F, et al. Long-term use of antibiotics and proton pump inhibitors predict development of infections in patients with cirrhosis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015;13(4):753-759.e751-752.
26. Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Archives of internal medicine*. 2007;167(9):950-955.
27. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2011;183(3):310-319.
28. Filion KB, Chateau D, Targownik LE, et al. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis. *Gut*. 2014;63(4):552-558.
29. Estborn L, Joelson S. Frequency and time to onset of community-acquired respiratory tract infections in patients receiving esomeprazole: a retrospective analysis of patient-level data in placebo-controlled studies. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;42(5):607-613.
30. Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M. Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;31(11):1165-1177.
31. Alhazzani W, Alshamsi F, Belley-Cote E, et al. Efficacy and safety of stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a network meta-analysis of randomized trials. *Intensive care medicine*. 2018;44(1):1-11.
32. Gomm W, von Holt K, Thome F, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA neurology*. 2016;73(4):410-416.
33. Tai SY, Chien CY, Wu DC, et al. Risk of dementia from proton pump inhibitor use in Asian population: A nationwide cohort study in Taiwan. *PloS one*. 2017;12(2):e0171006.
34. Otremba I, Wilczynski K, Szewieczek J. Delirium in the geriatric unit: proton-pump inhibitors and other risk factors. *Clinical interventions in aging*. 2016;11:397-405.
35. Li M, Luo Z, Yu S, Tang Z. Proton pump inhibitor use and risk of dementia: Systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2019;98(7):e14422.

36. Klepser DG, Collier DS, Cochran GL. Proton pump inhibitors and acute kidney injury: a nested case-control study. *BMC nephrology*. 2013;14:150.
37. Blank ML, Parkin L, Paul C, Herbison P. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney international*. 2014;86(4):837-844.
38. Arora P, Gupta A, Golzy M, et al. Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease. *BMC nephrology*. 2016;17(1):112.
39. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2016;27(10):3153-3163.
40. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA internal medicine*. 2016;176(2):238-246.
41. Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). *Annals of internal medicine*. 1994;120(3):211-215.
42. Jung SB, Nagaraja V, Kapur A, Eslick GD. Association between vitamin B12 deficiency and long-term use of acid-lowering agents: a systematic review and meta-analysis. *Internal medicine journal*. 2015;45(4):409-416.
43. Hirschowitz BI, Worthington J, Mohnen J. Vitamin B12 deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008;27(11):1110-1121.
44. Schenk BE, Festen HP, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, Meuwissen SG. Effect of short- and long-term treatment with omeprazole on the absorption and serum levels of cobalamin. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1996;10(4):541-545.
45. Attwood SE, Ell C, Galmiche JP, et al. Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;41(11):1162-1174.
46. Sarzynski E, Puttarajappa C, Xie Y, Grover M, Laird-Fick H. Association between proton pump inhibitor use and anemia: a retrospective cohort study. *Digestive diseases and sciences*. 2011;56(8):2349-2353.
47. Koop H, Bachem MG. Serum iron, ferritin, and vitamin B12 during prolonged omeprazole therapy. *Journal of clinical gastroenterology*. 1992;14(4):288-292.
48. Stewart CA, Termanini B, Sutliff VE, et al. Iron absorption in patients with Zollinger-Ellison syndrome treated with long-term gastric acid antiseecretory therapy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1998;12(1):83-98.
49. Bahtiri E, Islami H, Hoxha R, et al. Proton pump inhibitor use for 12 months is not associated with changes in serum magnesium levels: a prospective open label comparative study. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2017;28(2):104-109.
50. Pasina L, Zanotta D, Puricelli S, Djignefa DC, Bonoldi G. Proton pump inhibitors and risk of hypomagnesemia. *European journal of internal medicine*. 2015;26(7):e25-26.
51. Park CH, Kim EH, Roh YH, Kim HY, Lee SK. The association between the use of proton pump inhibitors and the risk of hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS one*. 2014;9(11):e112558.
52. Liao S, Gan L, Mei Z. Does the use of proton pump inhibitors increase the risk of hypomagnesemia: An updated systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2019;98(13):e15011.
53. Toh JW, Ong E, Wilson R. Hypomagnesaemia associated with long-term use of proton pump inhibitors. *Gastroenterology report*. 2015;3(3):243-253.
54. Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *The American journal of medicine*. 2011;124(6):519-526.

55. Khalili H, Huang ES, Jacobson BC, Camargo CA, Jr., Feskanich D, Chan AT. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;344:e372.
56. Giusti A, Hamdy NA, Papapoulos SE. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy: A systematic review of case/case series studies. *Bone*. 2010;47(2):169-180.
57. Lewis JR, Barre D, Zhu K, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and falls and fractures in elderly women: a prospective cohort study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2014;29(11):2489-2497.
58. Ye X, Liu H, Wu C, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2011;23(9):794-800.
59. Bahtiri E, Islami H, Hoxha R, 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*. 2016;34(5):571-579.
60. Hansen KE, Jones AN, Lindstrom MJ, et al. Do proton pump inhibitors decrease calcium absorption? *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2010;25(12):2786-2795.
61. Solomon DH, Diem SJ, Ruppert K, et al. Bone mineral density changes among women initiating proton pump inhibitors or H2 receptor antagonists: a SWAN cohort study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2015;30(2):232-239.
62. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose the PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) prospective randomized study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(13):1149-1153.
63. Goodman SG, Clare R, Pieper KS, 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*. 2012;125(8):978-986.
64. Yun KH, Rhee SJ, Park HY, et al. Effects of omeprazole on the antiplatelet activity of clopidogrel. *International heart journal*. 2010;51(1):13-16.
65. Fernando H, Bassler N, Habersberger J, et al. Randomized double-blind placebo-controlled crossover study to determine the effects of esomeprazole on inhibition of platelet function by clopidogrel. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2011;9(8):1582-1589.
66. Zhang R, Ran HH, Zhu HL, Chen Q. Differential effects of esomeprazole on the antiplatelet activity of clopidogrel in healthy individuals and patients after coronary stent implantation. *The Journal of international medical research*. 2010;38(5):1617-1625.
67. Nicolau JC, Bhatt DL, Roe MT, et al. Concomitant proton-pump inhibitor use, platelet activity, and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes treated with prasugrel versus clopidogrel and managed without revascularization: insights from the Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes trial. *American heart journal*. 2015;170(4):683-694.e683.
68. Hudzik B, Szkodzinski J, Danikiewicz A, et al. Effect of omeprazole on the concentration of interleukin-6 and transforming growth factor-beta1 in patients receiving dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *European cytokine network*. 2010;21(4):257-263.
69. Vaduganathan M, Bhatt DL, Cryer BL, et al. Proton-Pump Inhibitors Reduce Gastrointestinal Events Regardless of Aspirin Dose in Patients Requiring Dual Antiplatelet Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(14):1661-1671.
70. Gargiulo G, Costa F, Ariotti S, et al. Impact of proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients treated with a 6- or 24-month dual-antiplatelet therapy duration: Insights from

- the PROlonging Dual-antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study trial. *American heart journal*. 2016;174:95-102.
71. Ren YH, Zhao M, Chen YD, et al. Omeprazole affects clopidogrel efficacy but not ischemic events in patients with acute coronary syndrome undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Chinese medical journal*. 2011;124(6):856-861.
 72. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2009;374(9694):989-997.

Anexos

Tabela I Estudos incluídos na revisão bibliográfica acerca da segurança do uso de inibidores da bomba de prótons

a) Eventos cardiovasculares incluem morte cardiovasculares, síndrome coronário agudo (SCA) e acidente cerebrovascular (AVC).

Efeito adverso	Autor	Tipo de estudo	Fármaco usado	Tamanho da amostra	Duração do estudo	Resultados
Hipergastrinemia, pólipos e alterações histológicas gástricas	Hsu et al ¹¹	Ensaio e Estudo clínico	Não especificado	259	22 meses	IBP aumentam o número de pólipos gástricos
	Fiocca et al ⁹	Ensaio e Estudo clínico	Esomeprazole	554	5 anos	Esomeprazole associado a proliferação contínua das ECL
	Haber et al ¹²	Ensaio e Estudo clínico	Lansoprazole	195	6 anos	Lansoprazole não está associado a alterações histológicas
	Eslami et al ⁶	Meta-análise e Revisão sistemática	Esomeprazole, lansoprazole e omeprazole	785	Diferente conforme o estudo	IBP não estão associados a alterações histológicas
	Song et al ¹³	Meta-análise e Revisão sistemática	Esomeprazole, lansoprazole e omeprazole	1789	Diferente conforme o estudo	IBP associado a hiperplasia difusa e linear das ECL
Infeções entéricas por <i>Clostridium difficile</i>	Trifan et al ¹⁵	Meta-análise e Revisão sistemática	Esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole e rabeprazole	356 683	Diferente conforme o estudo	IBP aumentam o risco de ICD
	Azab et al ¹⁶	Meta-análise e	Não especificado	74 132	Diferente conforme o estudo	IBP aumentam o risco de ICD

		Revisão sistemática				
	Oshima et al ¹⁷	Meta-análise e Revisão sistemática	Não especificado	Não especificado	Diferente conforme o estudo	IBP aumentam o risco de ICD
Colite microscópica	Tong et al ¹⁸	Meta-análise e Revisão sistemática	Não especificado	581 875	Diferente conforme o estudo	IBP aumentam o risco de CM
	Bonderup et al ²⁰	Ensaio e Estudo clínico	Não especificado	5751	6 anos	IBP aumentam o risco de CM
	Capurso et al ²¹	Revisão sistêmica	Lansoprazole	25	23 meses	Lansoprazole aumenta o risco de CM
Peritonite bacteriana espontânea	Xu et al ²²	Meta-análise e Revisão sistemática	Esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole e rabeprazole	8 204	Diferente conforme o estudo	IBP aumentam o risco de PBE
	Trikudanathan et al ²³	Meta-análise e Revisão sistemática	Esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole e rabeprazole	772	Diferente conforme o estudo	IBP aumentam o risco de PBE
	Deshpande et al ²⁴	Meta-análise	Não especificado	3 815	Diferente conforme o estudo	IBP aumentam o risco de PBE
	O'Leary et al ²⁵	Ensaio e Estudo clínico	Não especificado	337	6 meses	IBP aumentam o risco de PBE
	Filion et al ²⁸	Estudo coorte e Meta-análise	Esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, e rabeprazole	4 238 504	6 meses	IBP não estão associados com PAC

Pneumonia adquirida na comunidade	Estborn et al ²⁹	Estudo clínico	Esomeprazole	15 102	180 dias	Esomeprazole não está associado com PAC
	Johnstone et al ³⁰	Meta-análise	Esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, e rabeprazole	972 827	Diferente conforme estudo, todos > 1 ano	IBP aumentam risco de PAC, mas a heterogeneidad e impede interpretação correta
	Alhazzani et al ³¹	Meta-análise	Não especificado	7 293	Diferente conforme o estudo	IBP podem aumentar o risco de PAC
Demência	Gomm et al ³²	Estudo de coorte	Esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole e rabeprazole	73 679	7 anos	IBP aumentam risco de demência
	Tai et al ³³	Estudo de coorte	Não especificado	15 726	4 anos	IBP aumentam risco de demência
	Otremba et al ³⁴	Estudo clínico	Não especificado	675	12 meses	IBP aumentam o risco de delírio em idosos hospitalizados
Lesão renal aguda e Doença renal crónica	Klepster et al ³⁶	Estudo caso-controllo	Não especificado	184 480	39 meses	IBP aumentam o risco de doença renal
	Blank et al ³⁷	Estudo caso-controllo	Lansoprazole, omeprazole e pantoprazole	791	4 anos	IBP aumentam o risco de nefrite intersticial aguda

	Arora et al ³⁸	Estudo caso-controlado	Não especificado	99 269	7 anos	IBP aumentam o risco de DRC
	Xie et al ³⁹	Estudo de coorte	Não especificado	193 591	5 anos	IBP aumentam o risco de DRC
	Lazarus et al ⁴⁰	Estudo clínico	Não especificado	10 482	15 anos	IBP aumentam o risco de LRA e DRC
Vitamina B12	Marcuard et al ⁴¹	Ensaio clínico	Omeprazole	10	2 semanas	Omeprazole diminui níveis de vitamina B12
	Jung et al ⁴²	Meta-análise e Revisão sistemática	Não especificado	23 607	Diferente conforme o estudo	IBP diminuem níveis de vitamina B12
	Hirschowitz et al ⁴³	Ensaio e Estudo clínico	Lansoprazole	61	18 anos	Lansoprazole diminui níveis de vitamina B12
	Schenk et al ⁴⁴	Ensaio e Estudo clínico	Omeprazole	33	20 dias	Omeprazole diminui absorção de vitamina B12 ligada a proteínas
	Attwood et al ⁴⁵	Ensaio e Estudo clínico	Esomeprazole e omeprazole	864	Diferente conforme o estudo	IBP não alteram níveis de vitamina B12
Ferro	Attwood et al ⁴⁵	Ensaio e Estudo clínico	Esomeprazole e omeprazole	864	Diferente conforme o estudo	IBP não alteram níveis de ferro
	Koop et al ⁴⁷	Ensaio e Estudo clínico	Omeprazole	34	6 a 48 meses	Omeprazole não altera níveis de ferro
	Stewart et al ⁴⁸	Ensaio e Estudo clínico	Omeprazole	109	6 anos	Omeprazole não altera níveis de ferro

	Sarzynski et al ⁴⁶	Estudo de coorte	Esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, e rabeprazole	196	Exposição superior a 1 ano	IBP diminuem índices hematológicos
Magnésio	Bahtiri et al ⁴⁹	Ensaio e Estudo clínico	Esomeprazole, lansoprazole, omeprazole e pantoprazole	250	12 meses	IBP não associados a hipomagnesémia
	Pasina et al ⁵⁰	Estudo clínico	Não especificado	604	Compara duração < 1 ano com > 1 ano	IBP aumentam risco de hipomagnesémia
	Park et al ⁵¹	Meta-análise e Revisão sistemática	Não especificado	115 455	Diferente conforme o estudo	IBP aumentam risco de hipomagnesémia
	Liao et al ⁵²	Meta-análise e Revisão sistemática	Não especificado	129 347	Diferente conforme o estudo	IBP aumentam risco de hipomagnesémia
Cálcio, osteoporose e fraturas ósseas	Yu et al ⁵⁴	Meta-análise	Não especificado	1 085 318	Diferente conforme o estudo	IBP aumentam o risco de fratura
	Khalili et al ⁵⁵	Estudo de coorte	Não especificado	79 899	8 anos	IBP aumentam o risco de fratura
	Giusti et al ⁵⁶	Revisão sistemática	Não especificado	196	Diferente conforme o estudo	IBP aumentam o risco de fratura
	Lewis et al ⁵⁷	Estudo de coorte	Esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole e rabeprazole	1025	5 anos	IBP aumentam o risco de fratura

	Ye et al ⁵⁸	Meta-análise e Revisão sistemática	Dexlansoprazole, esomeprazole, lansoprazole, leminoprazole, omeprazole, pantoprazole e rabeprazole	1 166 069	Diferente conforme o estudo	IBP aumentam o risco de fratura
	Bahtiri et al ⁵⁹	Estudo clínico	Esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole	250	12 meses	Esomeprazole diminui a DMO
	Hansen et al ⁶⁰	Ensaio clínico	Omeprazole	21	Diferente conforme o estudo	Omeprazole não diminui absorção de cálcio
	Solomon et al ⁶¹	Estudo de coorte	Não especificado	2 068	10 anos	IBP não diminuem a DMO em mulheres entre os 42 e 52 anos
	Cuisset et al ⁶²	Ensaio e Estudo clínico	Omeprazole e pantoprazole	104	1 mês	Omeprazole diminui efeito antiplaquetário do clopidogrel quando comparado com pantoprazole
	Yun et al ⁶⁴	Ensaio e Estudo clínico	Omeprazole	20	7 semanas	Omeprazole diminui o efeito antiplaquetário do clopidogrel
	Fernando et al ⁶⁵	Ensaio e Estudo clínico	Esomeprazole	31	14 semanas	Esomeprazole diminui o efeito antiplaquetário do clopidogrel

Interações farmacológicas	Zhang et al ⁶⁶	Ensaio e Estudo clínico	Esomeprazole	104	16 meses	Esomeprazole diminui o efeito antiplaquetário do clopidogrel em saudáveis
	Nicolau et al ⁶⁷	Ensaio e Estudo clínico	Não especificado	7 243	17 meses	IBP aumentam risco de SCA se associados ao clopidogrel comparando com prasugrel
	Goodman et al ⁶³	Ensaio e Estudo clínico	Não especificado	18 624	12 meses	IBP aumentam risco de eventos cardiovasculares (CV) ^(a)
	Hudzik et al ⁶⁸	Ensaio e Estudo clínico	Omeprazole	38	12 meses	Omeprazole aumenta o risco de eventos CV ^(a)
	Vaduganathan et al ⁶⁹	Ensaio clínico	Omeprazole	3 752	110 dias	Omeprazole não aumenta o risco de eventos CV ^(a)
	Gargiulo et al ⁷⁰	Ensaio e Estudo clínico	Não especificado	1 970	6 e 24 meses	IBP não aumentam o risco de eventos CV ^(a)
	Ren et al ⁷¹	Ensaio e Estudo clínico	Omeprazole	172	1 mês	Omeprazole não aumenta o risco de SCA e eventos cerebrovasculares e não diminui atividade plaquetária do clopidogrel

	O'Donoghue et al ⁷²	Ensaio clínico	Esomeprazole, lansoprazole, omeprazole e pantoprazole	13809	Diferente conforme o ensaio clínico	IBP diminuem o efeito antiplaquetário do clopidogrel e prasugrel, mas não aumentam o risco de eventos CV ^(a)
--	--------------------------------	----------------	---	-------	-------------------------------------	---