PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM MEDICINA DE FAMÍLIA E COMUNIDADE
SESAU - CAMPO GRANDE - MS / FIOCRUZ

Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Uso de inibidores da bomba de prótons na APS: Uma revisão literária com foco no omeprazol

Campo Grande
2022

Eygliw Grasel

Uso de inibidores da bomba de prótons na APS: Uma revisão literária com foco no omeprazol

Monografia apresentada como requisito para a obtenção do título de Médico de Família e Comunidade ao Programa de Residência em Medicina de Família e Comunidade da Secretaria Municipal de Saúde de Campo Grande/ Fiocruz.

Orientador: Célio Tobaru Kanashiro, Médico de família e comunidade

Campo Grande

2022

RESUMO

GRASEL, Eygliw. **Uso de inibidores da bomba de prótons na APS**: Uma revisão literária com foco no omeprazol. Monografia de título de especialista em Medicina de Família e Comunidade, Programa de Residência em Medicina de Família e Comunidade da Secretaria Municipal de Saúde/Fiocruz de Campo Grande.

O devido estudo tem como objetivo avaliar possíveis complicações com o uso indiscriminado de IBPS, focado em omeprazol, sendo discutido risco associado a infecções, déficit nutricional e interações medicamentosas. Através de uma revisão bibliográfica, foram levantadas informações, sendo amplamente discutido em estudos recentes a interação de omeprazol e clopidogrel, onde pode- se associar risco de reatividade plaquetária, eventos cardíacos adversos e trombose de stent coronariano. Em estudos relacionados a eventos neurológicos, a multifatoriedade das doenças demenciais e dificuldades observadas em seus estudos propõem que ainda são necessários maior número de dados para conclusões mais precisas, não podendo no momento associar risco com uso de omeprazol.

Palavras-chave: Omeprazol; Clopidogrel; Demência

INTRODUÇÃO

Na década de 70, o tratamento de doenças como a azia, gastrite e úlcera duodenal começou a ser feito com medicamentos antagonistas de receptores-H2 como a cimetidina e a ranitidina. Estes contribuíram significativamente para o tratamento dessas doenças, já que possibilitaram a regulação das secreções ácidas no estômago. Entretanto, esses medicamentos necessitam de várias doses diárias devido à flutuação dos níveis de secreção gástrica, além disso, em doenças mais graves como a síndrome de Zollinger-Elisson e refluxo gastresofágico o tratamento é ineficaz. Portanto novas alternativas tornaram-se necessárias (KATZUNG, 2006; TESTA, 2013).

Mundialmente, os inibidores de bomba de prótons (IBP) são os fármacos mais prescritos para a acidez gástrica. Destacando-se o omeprazol que pode reduzir em até 95% a secreção ácida (HOEFLER e LEITE, 2009). Sendo prescritos para prevenção de úlcera péptica, acompanhados ao uso de anti-inflamatórios (AINEs) para evitar ou tratar sintomas dispépticos, além de ser prescritos para refluxo gastresofágico, esofagite, gastrite e na erradicação da *Helicobacter pylori* (LIMA, 2014; HAELLE, 2017; HIPÓLITO et al., 2016).

O omeprazol diminui a secreção ácida gástrica através de uma ação seletiva, produzindo a inibição específica da enzima H+ /K+ -ATPase nas células parietais (CP). Este inibe a formação dessas secreções ácidas no estômago, proporcionando redução tanto do ácido basal quanto do estimulado, não tendo ação em receptores de histamina ou acetilcolina (ARAI e GALLERANI, 2011; BRAGA, 2011).

Os IBP eram considerados relativamente seguros tendo poucos efeitos adversos quando usados por um curto prazo. Entretanto, atualmente alguns estudos estão questionando a segurança do uso contínuo de IBP (HOEFLER e LEITE, 2009). Sendo a maior preocupação os efeitos em longo prazo, pois quando ocorre à redução da acidez gástrica, as células G aumentam a quantidade secretada, ocasionando à hipergastrinemia ou síndrome de hipersecreção ácida de rebote. Outros efeitos adversos como distúrbios eletrolíticos, nefrite intersticial, infecção entérica e pneumonia podem ser causados por esse medicamento (SWEETMAN, 2008; HOEFLER e LEITE, 2009; LIMA e FILHO, 2014; HIPÓLITO et al., 2016). Centenas de interações medicamentos já foram descobertas, e déficits nutricionais relacionados ao uso crônico de IBPs também tem sido relatados, com suas possíveis complicações.

Nos últimos anos os IBP passaram a ser investigados, pois acreditasse que essas substancias podem atravessar a barreira hematoencefálica, consequentemente aumentando a produção e a degradação amiloide. Também podem se ligar à proteína TAU, a qual foi relacionada à Doença de Alzheimer. Kuller (2016) relatou a redução de vitamina B_{12} entre outros nutrientes para pacientes tratados com IBP. Esses fatores podem estar relacionados com risco aumentado de demência, pois a vitamina B_{12} é um componente essencial para formação e maturação das hemácias sendo também importante para o desenvolvimento e manutenção do sistema nervoso. A principal fonte dessas vitaminas é a ingestão de alimentos de origem animal. Entretanto para absorver esses compostos, células do estômago chamadas de parietais e receptores localizados no íleo são necessários, contudo, essas estruturas sofrem alterações e ocorre a redução de suas funções absortivas quando ocorre o tratamento com IBP (LAM, 2013).

A Demência Senil é caracterizada por uma redução cognitiva e alterações de memória, concentração, raciocínio, aprendizado, julgamento, realização de tarefas complexas, linguagem, habilidades e causa desorientação quanto ao tempo e ao espaço, tendo um peso substancial e crescente sobre os pacientes, o sistema de saúde e suas famílias (PRINCE, 2013). A estimativa dos custos mundiais referente à demência foi de US$ 604 bilhões em 2010 (NITRINI, 2013). Portanto investigar a relação entre os tratamentos com IBP e o desenvolvimento de Demência é imprescindível.

QUESTÃO NORTEADORA E PROBLEMA DE PESQUISA

O uso de protetores gástricos da família da bomba de prótons pode causar possíveis complicações? O que foi produzido na literatura sobre a utilização de omeprazol e outros IBPs e seus efeitos adversos?

Sendo o principal problema para esse estudo descobrir se o tratamento para curto e longo prazo com esse medicamento é viável e se existe uma alternativa segura e barata para substituir o omeprazol no mercado.

HIPÓTESE

O omeprazol está entre os medicamentos mais receitados no sistema público de saúde para a proteção gástrica, devido ao seu baixo custo e eficiência. Entretanto, pesquisas recentes corroboraram que seu uso indiscriminado e prolongado pode estar relacionado à redução da absorção de vitamina B_{12} e cálcio, Demência Senil (DS), variações na biodisponibilidade de outros remédios, diarreia por *Clostridium difficile*, pneumonia, fratura óssea e gastrite atrófica, que é precursora de câncer.

OBJETIVO PRIMÁRIO

Neste aspecto, este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre os efeitos adversos dos IBPs, principalmente o omeprazol e considerações sobre seu uso racional.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Analisar a importância clinica das Bombas de Prótons;
- Verificar os efeitos adversos do Omeprazol e outros IBPs, quando usados para tratamentos a curto e longo prazo;
- Indicar uma alternativa econômica e eficiente para substituir as IBPs;

MÉTODOS

As seguintes bases de dados bibliográficas online foram utilizadas para pesquisa: MEDLINE via PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), Biblioteca Cochrane (http: //www.thecochranelibrary.com/), SCOPUS (http://www.scopus.com/), Current Controlled Trials (CCT) (http://www.controlled-trials.com/), Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos da OMS (ICTRP) (http://www.who.int/ictrp/en/), ProQuest Dissertations and Thesis (http://www.proquest.co .uk / en-UK / catalogs / databases /), ClinicalTrials.gov (http://clinicaltrials.gov/).

Foram utilizados nessa revisão publicações sobre os efeitos adversos dos IBPs, principalmente o omeprazol e seu uso racional.

Os estudos foram selecionados para revisão atendendo aos seguintes critérios: (1) o estudo incluiu um tratamento com IBPs, (2) o estudo incluiu um tratamento comparador com placebo e (3) o estudo inclui descrição sobre efeitos adversos e interação com outros medicamentos.

O autor fez a triagem independente dos textos completos de todos os artigos potencialmente relevantes para garantir que atendessem aos critérios de inclusão.

O presente estudo não realizou teste em humanos e animais. Serão usados dados já publicados em meios de comunicação para realizar a pesquisa.

Não há conflito de interesse na realização deste trabalho.

RESULTADOS

Inibidores da Bomba de Prótons

Os IBPs são considerados importantes no tratamento de doenças pépticas. Alguns anos depois que o omeprazol foi introduzido no mercado, em 1989, outros IBPs também foram disponibilizados, sendo esses o lanzoprazol (1995), o pantoprazol (1997), o rabeprazol (1999) e o esomeprazol (2001) (SHI e KLOTZ, 2008).

Os IBPs inibem seletivamente a H^+/K^+/ATPase gástrica. A redução da concentração de ácido no estômago proporciona oportunidade para recuperação de úlceras e inflamação da mucosa além de melhorar sintomas de doenças pépticas (BOPARAI, 2008).

Secreção de ácido gástrico

O estômago humano é constituído de aproximadamente 1 bilhão de células parietais, essas produzem ácido clorídrico que mantém o pH gástrico em 0,8 (ESPLUGUES, 2005). A secreção desse ácido gástrico é controlada por estímulos neuroendócrinos, endócrinos e parácrinos.

O estimulo da gastrina, histamina e acetilcolina são recebidas por receptores nas células parietais (WELAGE, 2003). A gastrina estimula a secreção gástrica diretamente, entretanto, também ativa às células enterocromafínicas da mucosa gástrica, que liberam histamina. Essa ativação de receptores basolaterais provoca a cascata intracelular liberando mensageiros e ativando proteínas-quinase (METZ et al., 2003).

Entender os mecanismos envolvidos na secreção gástrica permitiu o desenvolvimento das bases para o tratamento de doenças pépticas. Antes desses estudos, eram utilizados antagonistas do receptor de histamina, como exemplo a ranitidina e a cimetidina. Todavia, a efetividade desses medicamentos era reduzida em 50% após 7 dias de tratamento pois os pacientes desenvolviam tolerância

(WILDER-SMITH e MERKI, 1992) e não são eficazes no tratamento do refluxo gastresofágicos (DRGE). Os agentes muscarínicos principalmente a estrutura da gastrina e diversos peptídeos análogos também foram sintetizados, no entanto, não foram efetivos (SHIN et al., 2008).

A ativação da $H^+/K/^+$ATPase gástrica é a etapa final da secreção gástrica, localizando se na membrana apical das células parietais. Essa proteína é formada por duas subunidades, a subunidade catalítica alfa e a regulatória beta. A alfa tem dez segmentos transmembrana e um total de vinte e oito resíduos de cisteína (CYS). Sendo o resíduo CYS813 mais importante na ação dos IBPs. O CYS813 é acessível na área extra- citoplasmática da ATPase (ROCHE, 2006).

Quando ocorre o estimulo da célula parietal, as membranas tubo vesiculares integram se à membrana dos canalículos secretórios. Posteriormente a ATPase é exposta ao potássio do meio extracelular e inicia a secreção de prótons.

Mecanismo de ação e química dos IBPs

Em sua estrutura os IBPs têm 2-piridil-metil-sulfinil-benzimidazol em comum (Figura 1). Sendo suas estruturas assimétricas, formando duas moléculas invertidas porem idênticas e não sobreponíveis. Omeprazol, pantoprazol, lanzoprazol e rabeprazol estão disponíveis no mercado como misturas racêmicas, tendo quantidades iguais dos enantiômeros R e S. O esomeprazol, no entanto, possui apenas o enantiômero-S (WELAGE, 2003).

Considerados bases fracas (pKa_1 3,8-4,9), os IBPs são absorvidos no duodeno. Quando estão em pH fisiológico, conseguem atravessar as membranas biológicas facilmente, e assim chegam aos canalículos secretórios das células parietais. Já nos canalículos secretórios das células parietais, onde o ambiente é ácido (pH 1,0), ocorre a protonação da estrutura dos IBPs, fazendo com que haja perda da capacidade lipolítica. No pH ácido esse composto não pode atravessar as membranas, permanecendo no lúmen dos canalículos (ESPLUGUES, 2005).

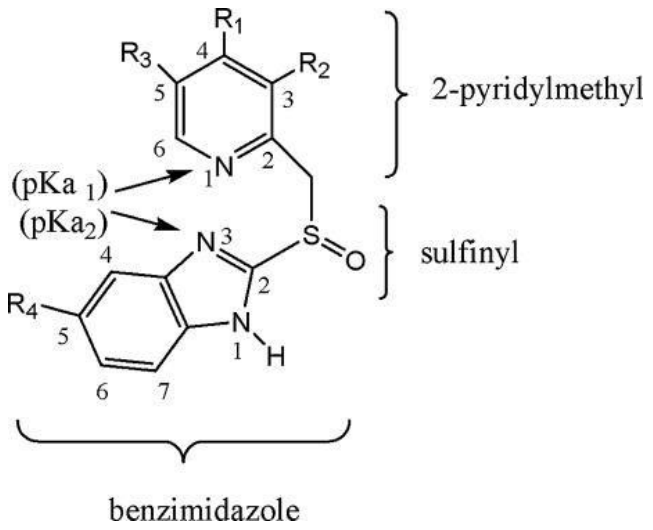

Figura 1: 2-piridil-metil-sulfinil-benzimidazol dos Inibidores de bomba de Prótons com os sítios de pKa1 e pKa2 identificados. **Fonte:** Roche, 2006.

Os IBPs para exercerem suas ações requerem ativação no organismo. Apenas com a dupla protonação da molécula as estruturas tornam se ativas (SHI e KLOTZ, 2008). Essa protonação ocorre nos nitrogênios do anel benzimidazólico e piridínico. As pontes dissulfídricas com resíduos cisteínicos da H^+/K^+/ATPase surgem desse processo e produzem o “complexo inibitório” (ESPLUGUES, 2005) (Figura 2). Todos os medicamentos IBPs se ligam ao resíduo CYS813, mas também podem se ligar a outros resíduos de cisteína. Por exemplo, o pantoprazol liga-se à cisteína 822, enquanto o omeprazol, rabeprazol e lanzoprazol ligam-se à cisteína 892 (WELAGE, 2003).

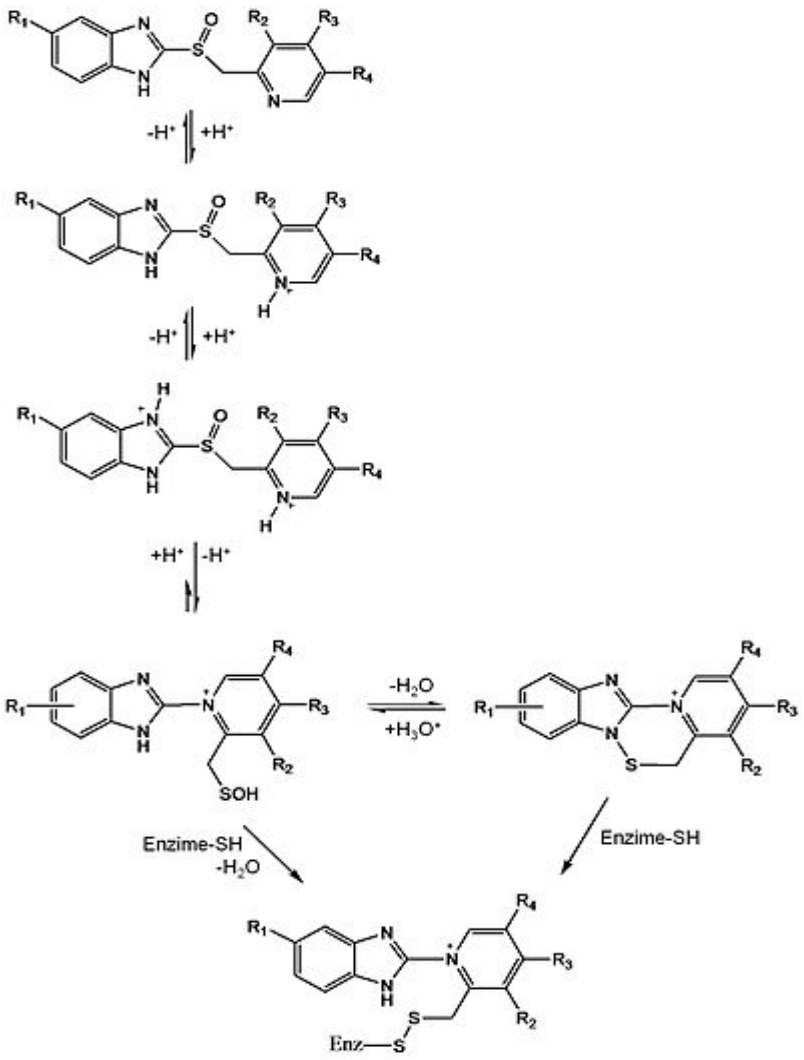

Figura 3: Ativação dos inibidores da bomba de prótons e caminho da reação. **Fonte:** Shin, 2008.

A vida plasmática do IBPs pode durar entre 0,5 a 2 horas, entretanto sua ação pode durar muito mais devido a ligação IBP-ATPase de natureza covalente e irreversível. Posteriormente aos cinco dias de tratamento contínuo dois terços da atividade de secreção ácida máxima é suprimida (BOPARAI et al., 2008).

Ocorre maior efetividade do tratamento com IBPs após períodos de longo jejum isso porque a quantidade de ATPases nas células parietais é maior na primeira refeição depois desse período. Portanto a ingestão do medicamento antes do café da manhã é o melhor momento para o tratamento (BOPARAI et al., 2008; KATZ e FRISSORA, 2002).

Indicações para IBPs

Refluxo gastroesofágico

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) pode ser definida como uma condição desenvolvida por refluxo do conteúdo estomacal, devido ao relaxamento do esfíncter esofágico inferior (VAKIL et al., 2007). O sintoma característico é a pirose, sensação de queimação podendo subir do epigástrio até chegar ao pescoço. Outros sintomas incluem regurgitação, laringite, tosse crônica, rouquidão, asma ou dor no peito (DENT et al., 2005).

Os fatores de risco para essa doença incluem gravidez, obesidade, tabagismo, histórico familiar de doença gastrointestinal e consumo de álcool (DENT et al., 2005). O diagnóstico pode ser feito por endoscopia digestiva alta, radiologia contrastada do esôfago, pHmetria esofágica prolongada e impedanciometria esofágica (NASI et al., 2006).

A supressão de ácido é realizada com o objetivo de aliviar os sintomas e tratar o DRGE (MATON, 2005). O tratamento com IBPs para essa doença pode trazer benefícios nos sintomas esofagianos e extra-esofagianos (WANNMACHER, 2004). Por exemplo, em um estudo clinico Kovacs et al. (2002) observou o aumento significativo da taxa de cicatrização em pacientes com esofagite erosiva que utilizaram o pantoprazol.

O lanzoprazol, rabeprazol e pantoprazol tem a mesma eficácia em relação ao omeprazol na taxa de cicatrização de esofagite, no controle da pirose, e no controle de recidivas. De acordo com Caro et al. (2001) os medicamentos IBPs foram melhores quando comparados a ranitidina e placebo em um estudo de metanálise para a cicatrização da esofagite.

Uso no tratamento de erradicação do Helicobacter pylori

Para realizar a erradicação do *H. pylori* utiliza se diferentes antibióticos em associação, pois a monoterapia pode induzir resistência bacteriana. Além disso, a acidez gástrica reduz a eficiência de alguns antibióticos utilizados, por isso são empregados IBPs em conjunto antibioticoterapia (WANNMACHER, 2004). Gisbert et al. (2003) realizaram uma metanálise reunindo 20 estudos para comparar IBPs aos antagonistas H_2, ambos foram adjuvantes no tratamento de erradicação do *H.*

pylori. Concluindo- se que os IBPs foram mais efetivos em relação aos antagonistas H_2. Em complemento a esse trabalho Vergara et al. (2003) fizeram uma metanálise comparativa com vários tipos de IBPs no tratamento triplo de erradicação de *H. pylori*. Observando que houve diferenças nos resultados para os IBPs.

Outros usos de IBPs:

- Tratamento de úlceras gástricas e duodenais;
- Tratamento de esofagite de refluxo;
- Tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison;
- Tratamento de manutenção para prevenção de recidiva em pacientes com úlcera duodenal, pacientes pouco responsivos com úlcera gástrica e tratamento de manutenção para pacientes com esofagite de refluxo cicatrizada;
- Tratamento de pacientes que apresentam risco de aspiração de conteúdo gástrico durante anestesia geral (profilaxia de aspiração ácida);
- Tratamento e prevenção de erosões ou úlceras gástricas e duodenais associadas a anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE);
- Tratamento de dispepsia associada à acidez gástrica.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos incluem náusea, cefaleia, dor abdominal, flatulência, diarreia, constipação, rash cutâneo e tonturas para curtos períodos de ingestão (THOMSON et al., 2010). Já por grandes períodos de uso contínuo ainda faltam estudos, principalmente com a crescente prescrição desses remédios, o que consequentemente fez surgir à preocupação com os efeitos em longo prazo. Por isso, atualmente diversos artigos e estudos clínicos tem sido publicados, como as deficiências nutricionais, aumento da incidência de infecções, aumento do risco de fraturas e ocorrência de pólipos, carcinomas gástricos, diversos tipos de câncer entre eles o câncer colorretal.

Deficiências nutricionais

A deficiência de nutrientes devido ao uso de IBPs pode ocorrer para a vitamina B_{12}, ferro, cálcio e magnésio, pois esses dependem um pH baixo para absorção. A vitamina B_{12} só pode ser liberada das proteínas as quais está ligada

devido a acidez gástrica e a pepsina. Só depois disso ela se liga às proteínas R da saliva onde é transportada para o duodeno e é clivada por proteínas pancreáticas, que permiti que a vitamina B_{12} se ligue ao fator intrínseco produzido pelas células parietais do estômago (YANG e METZ, 2010). Resultados conflitantes entre estudos correlacionando o uso de IBPs e a deficiência de vitamina B_{12} foram realizados nos últimos anos. Termanini et al. (1998) conduziram estudo com pacientes apresentando a Síndrome de Zollinger-Ellison, os pacientes foram tratados com omeprazol por 4 anos, como resultado ocorreu a redução significativas de vitamina B_{12} no organismo dos pacientes (SHEEN e TRIADAFILOPOULOS, 2010). No entanto, em outros estudos não houve associação entre tratamentos com IBPs em longo prazo e deficiência de vitamina- B_{12} (TERMANINI et al.,1998; DEN ELZEN et al. 2008).

A deficiência de ferro também ocorre por razões semelhantes às de vitamina-B_{12}. Pacientes submetidos ao tratamento prolongado com IBPs podem ter redução da absorção de Fe não orgânico e orgânico. Entretanto existem poucos estudos sobre esse assunto (MADANICK, 2011).

A solubilidade é importante para ocorra a absorção do Cálcio. O ácido do estômago provoca a liberação do cálcio ionizado dos sais insolúveis. A má-absorção desse nutriente resulta na redução da densidade óssea, facilitando a ocorrência de fraturas (ALI et al., 2009). O Food and Drug Administration publicou um comunicado sobre o aumento de fraturas para usuários crônicos de IBPs, baseado em estudos epidemiológicos que correlacionaram o uso de IBPs e fratura de quadril, coluna e pulso (YU et al., 2011).

Além disso, os órgãos de saúde sugerem uma avaliação óssea para a prescrição desses medicamentos (YU et al., 2011).

Risco de infecções

Uma das maiores defesas do organismo contra patógenos que ingerimos é a acidez do estomago. A redução dessa acidez foi associada à colonização do trato gastrointestinal por *Salmonella, Clostridium difficil,* e *Campylobacter,* entre outros (SHEEN e TRIADAFILOPOULOS, 2010). Sendo os principais sintomas dessas doenças a diarreia, que também é um efeito adverso dos IBPs. A ocorrência desse sintoma é de 3,7 e 4,1% nos pacientes (LODATO et al., 2010). Leonard et al.(2007) demonstra uma revisão sistemática com 11 estudos e correlacionou os IBPs e

infecção por *C difficile*. A sanitização básica e higienização de mãos ajudam a prevenir as infecções nosocomiais, entretanto é necessário monitoramento de determinados pacientes que utilizam IBPs (SHEEN e TRIADAFILOPOULOS, 2010).

A pneumonia comunitária também pode ocorrer como outro tipo de infecção associada a IBPs. A colonização bacteriana do estômago está relacionada com microaspiração de conteúdos gástricos e consequentemente a colonização pulmonar. Em adição a isso, os IBPs inutilizam a função das células natural killer e dos neutrófilos e são a primeira linha de defesa (AYBAY et al., 1995, YOSHIDA et al., 2000). Sutan e al. (2008) publicou uma metanalise que não idenificou interação significaiva entre a pneumonia e IBPs. Vários estudos relataram a associação entre o uso de IBP e o desenvolvimento de pneumonia adquirida na população (Laheij et al., 1960). Uma meta-análise de 8 estudos observacionais descobriu que o risco de pneumonia aumentou em 27% com uso de IBP (Eom et al., 2011). Os autores relataram uma relação temporal de pneumonia com início recente do tratamento com IBP. Outras análises de subgrupo revelaram que doses mais altas foram correlacionadas com maior risco de desenvolvimento de pneumonia e que esse risco diminuiu com a duração mais longa da terapia antes da data-índice de diagnóstico.

Interação Farmacológica e os Riscos Associados

Alguns fármacos necessitam da acidez para maximizar sua absorção e isso pode ser comprometido quando o paciente é tratado com IBPs, levando a diminuição da biodisponibilidade desses medicamentos. O omeprazol pode alterar o metabolismo, absorção e excreção de vários fármacos, entre eles carbamazepina, bismuto, diazepam, metotrexato, digoxina, nifedipino, varfarina e fenitoína (MARTÍN DE ARGILA, 2005). Além disso, os IBPs são metabolizados pelo citocromo P450, então pode ocorrer à interação com drogas nas quais o metabolismo também é feito nesse complexo.

As interações farmocologicas são alterações produzidas devido a efeitos de um medicamento com ingestão simultânea a outro ou aos alimentos consumidos. Consequentemente, esta interação pode diminuir o efeito de um medicamento ou potencializá-lo, causando efeitos imprevisíveis no tratamento. Todavia, nem sempre esta relação é maléfica.

Existe uma gama extensa de medicamentos que apresentam interações com o omeprazol (+ de 200), podendo ser divididas em interações maiores, moderadas e menores. A seguir, listamos algumas medicações, que podem ser encontradas na rotina do atendimento da APS:

Interações maiores	Evitar combinações; o risco da interação supera o beneficio.
Interações moderadas	Geralmente evitar combinações; usar apenas em circunstâncias especiais.
Interações menores	Avaliar o risco e considerar um medicamento alternativo, tomar medidas para contornar o risco de interação e/ou instituir um plano de monitoraento.

Interações maiores			
Clopidogrel	Citalopram	Metotrexate	Cilostazol

Interações moderadas			
Alprazolam	Anfotericina B	Atorvastatina	Clobazam
Ciclosporina	Digoxina	Fluconazol	Hidroclorotiazida
Dabigatran	Escitalopram	Furosemida	Itraconazol
Diazepam	Fenofibrato	Gentamicina	Cetoconazol
Levotiroxina	Midazolam	Neomicina	Olanzapina
Rifampicina	Sinvastatina	Tobramicina	Varfarina

Interações menores			
Aspirina	Fenobarbital	Ciprofloxacino	Claritromicina
Glimepirida	Duloxetina	Nifedipina	Clorpropamida
Glipizida	Mononitrato de isosorbida	Dinitrato de isosorbida	Nitroglicerina
Lidocaína	Dissulfiram	Cianocobalamina	

A interação entre os IBPs e o clopidogrel está sendo amplamente estudada. O clopidogrel é um agente antiplaquetário recomendado no tratamento no infarto agudo do miocárdio, da síndrome coronariana aguda (SCA) e na prevenção de eventos tromboembólicos e aterotrombóticos (SÁNCHEZ RUIZ-GORDOA et al., 2011). Como esses medicamentos podem propiciar sangramento gastrointestinal, sendo normalmente utilizado o clopidogrel associado ao ácido acetilsalicílico, é recomendado ingerir um agente anti-secretor. (DISNEY et al., 2011; MADANICK, 2011). As interações medicamentosas dos IBPs limitando a eficácia do clopidogrel foram estudas *in vitro* utilizando estatinas, entretanto não houve comprovação de que ocorreram efeitos adversos (LIMA e BROPHY, 2010).

A utilização do omeprazol e do clopidogrel, que se dá em nível metabólico, pode ter interação pois ambos utilizam das enzimas do CYP450 para seu metabolismo. Os IBPs são metabolizados por co-substratos pela a CYP3A4 e pela enzima CYP2C19 que também são as principais enzimas necessárias ao metabolismo e ativação do clopidogrel (Figura 4). Consequentemente, essa associação diminui a capacidade do clopidogrel em inibir a agregação plaquetária, gerando problemas cardiovasculares (FORD, 2016; PRZESPOLEWSKI et al., 2018). Além disso, esta competição por vias de metabolização iguais, a qual é responsável pela ativação reduzida do clopidogrel, se dá pela variabilidade genética interindividual do CYP2C19 através de mutações de perda de função do seu gene.

Para verificar se ocorre mortalidade devido ao uso de IBPs, Kwok et al. (2010) realizou uma meta analise com 93278 pacientes de 23 estudos diferentes, como conclusão os autores perceberam que não houve relação significativa entre uso desses medicamentos e mortalidade global. No entanto a Agência Europeia de Medicamentos e o Food and Drug Administration (FDA) publicaram recomendações para evitar o clopidorgrel concomitantemente com omeprazol, esomeprazol e outros inibidores da enzima CYP2C19 (FDA, 2009; EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2010).

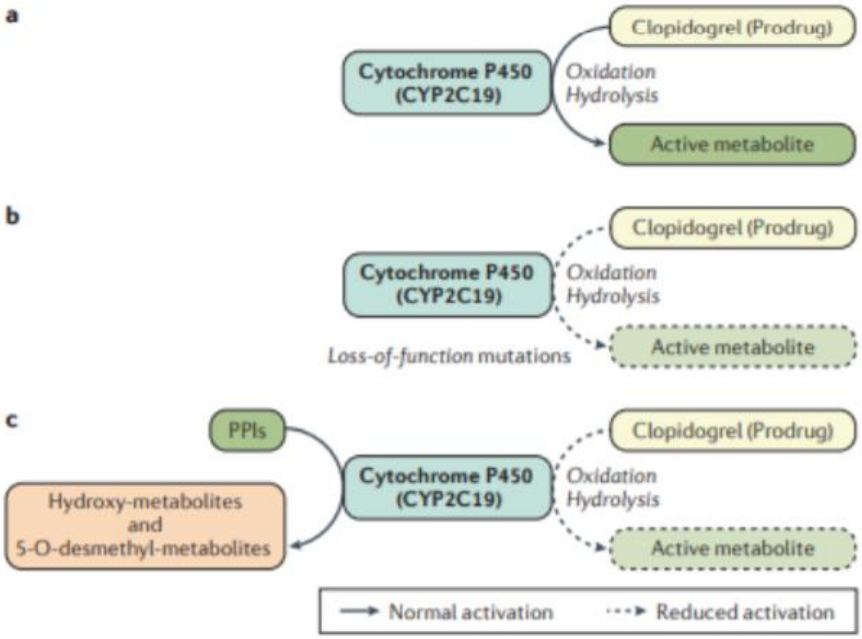

Figura 4: Mecanismo de Ativação de clopidogrel via citocromo P450. Fonte: Malfertheiner et al., 2017.

Quanto a eventos cardíacos adversos, Hokimoto et al. (2014) relataram que o genótipo CYP2C19 pode estar associado ao risco de eventos cardiovasculares depois do implante de stent. Os autores determinaram os genótipos do CYP2C19 de 174 pacientes, que tiveram agregação plaquetária e aferiram a interação entre o genótipo CYP2C19 e a reatividade plaquetária 24 horas após a medicação com clopidogrel, posteriormente avaliaram o risco desses eventos em 18 meses. Como resultados observaram que o genótipo CYP2C19 foi metabolizador intermediário em 45%, metabolizador extenso em 36% e metabolizador fraco (MF) em 19% dos casos. Além disso, houve diferença significativa na reatividade plaquetária. Entretanto Depta et al. (2015) relatou que não houve diferença significativa na incidência desses eventos em portadores do genótipo normal CYP2C19 e do alelo CYP2C19*2, porem os portadores do CYP2C19*17 que utilizavam IBPs tiveram redução significativa da inibição plaquetária ligada ao clopidogrel, causando reinternações. Corraborando com o estudo de Furuta et al. (2017) que utilizaram 41 pacientes saudáveis japoneses e voluntarios com diferentes genótipos de CYP2C19 para testar a interação de 75 mg de clopidogrel e IBPs, avaliando a inibição da agregação plaquetária. Quando um IBP foi ingerido ocorreu a diminuição da IAP (47,2%) do clopidogrel, comparado quando administrado sozinho (56,0%). Entretanto, a IAP por clopidogrel (51,6%) quanto utilizada com o rabeprazol não teve diferença significativa. Indicando que todos os

IBPs, exceto o rabeprazol, reduz a eficácia do clopidogrel.

Devido ao grande número de artigos com informações discordantes sobre a interação entre o clopidogrel e IBPs, BUNDHUN et al., (2017), realizaram uma meta-análise com 11 artigos totalizando 84.729 pacientes. Demostrando que o uso combinado desses medicamentos está relacionado a maior incidência de trombose de stent, eventos cardíacos adversos e IAM. Entretanto, a mortalidade não foi estatisticamente significativa. Esse estudo corraborou com a Hsieh et al. (2015) que realizaram uma pesquisa com 9.805 pacientes diabéticos, cujo tratamentos foram clopidogrel com ou sem IBP por um período de 90 dias após um implante de SF. Os autores concluiram que os pacientes que receberam o tratamento com a interação dos dois medicamentos tiveram maior risco de SCA em relação aos que receberam só clopidogrel.

No estudo de Weisz et al. (2015) 8.582 pacientes foram utilizados, destes 2.697 (31,4%) faziam uso de IBP quando foi realizada a intervenção coronária. O uso de IBPs foi relacionado com a alta taxa de resultados adversos e alta reatividade plaquetária. Além disso os pacientes que utilizavam TAD mais IBP, apenas antes da alta hospitalar foram comparados com pacientes que consumiram apenas a TAD (1.465 pacientes). Quando ocorria a interação medicamentosa também havia maior incidência de eventos cardíacos sendo também associados ao desenvolvimento de trombose de stent.

Niu et al. (2017) realizou uma meta-análise que concluiu com os estudos selecionados que os pacientes os quais receberam terapia combinada com IBP e clopidogrel tinham maior risco na incidência de eventos cardíacos adversos em pacientes com SCA, sendo esse risco semelhante nos quatro medicamentos da classe (omeprazol, lansoprazol, esomeprazol e pantoprazol), entretanto o rabeprazol foi uma exceção já que é um IBP menos afetado pelo CYP2C19. Würtz e Grove (2015) também sugerem uma interação entre o AAS e IBP, pois em condições fisiológicas o AAS é absorvido na forma não ionizada em toda a mucosa gástrica. Assim os IBPs reduzem a produção de ácido gástrico inibindo a enzima responsável pela secreção do mesmo pelas células parietais do estômago: a H + /K+ ATPase. De acordo com a hipótese dos autores a partição do pH, ao modificar o meio intragástrico, a elevação do pH reduz a biodisponibilidade de drogas, em particular aqueles que estão sendo absorvidos através da mucosa gástrica, como o AAS. Durante o tratamento com IBP,

o pH intragástrico, de fato, sobe acima do pKa (3,5) do ASS, reduzindo potencialmente sua lipofilia e absorção gástrica. E diversos grupos internacionais têm sugerido que o risco cardiovascular devido à associação dos IBPs, deve-se, ainda, à diminuição da produção endotelial de óxido nítrico (NO), o antiagregante plaquetário e vasodilatador endógeno que tem ainda atividade antiaterogênica do endotélio, sendo um regulador da homeostase vascular. Ou seja, há o agravamento da disfunção endotelial causada pelos IBPs. Essa diminuição de NO se dá porque os IBPs, ao serem administrados, aumentam os níveis de um inibidor da enzima endotelial NO sintase (ADMA), e consequentemente diminuindo assim os níveis de NO, acentuando a disfunção endotelial e favorecendo a progressão da aterosclerose e a ocorrência de eventos aterotrombóticos. Necessitando de estudos mais profundos sobre esse possível mecanismo associado aos IBPs (CUNHA; MACHADO, 2018).

Alterações neurológicas e demência

Além de interações medicamentosas os IBPs podem ter efeito no sistema nervoso central. Um dos genes humanos que codificam H + / K + -ATPase (ATP12A / ATP1AL1) é expresso no cérebro, cólon e placenta, enquanto o outro gene (ATP4A) é expresso apenas em células epiteliais gástricas (DRIEL e CALLAGHAN, 1995). Assim, há evidências de atividade de H + / K + -ATPase no sistema nervoso central (SNC), com certas isoformas expressas (MODYANOV et al., 1995). As bombas de prótons têm várias funções fisiológicas nos neurônios e contribuem para a homeostase ácido-base e do potássio (DRIEL e CALLAGHAN, 1995). Os inibidores da bomba de prótons bloqueiam efetivamente a secreção de ácido por ligação covalente e irreversível a H + / K + -ATPases na superfície luminal da membrana da célula parietal (SHIN e KIM, 2013). O local da reação na enzima difere de acordo com o Inibidor da Bomba Pronton (PPI) específico. No entanto, todos os IBPs reagem com a cisteína 813 na configuração E2 ativa (íon-site-out) (SHIN et al., 2009). Considerando a alta homologia entre as ATPases do tipo P, é possível que os IBPs possam inibir outras bombas iônicas em diferentes órgãos ou mesmo induzir alterações fisiológicas sistêmicas.

A passagem de IBPs pela barreira hematoencefálica (BBB) foi calculada em alguns estudos e depois de administrar 10 mg / kg de omeprazol intravenoso (IV) a ratos machos, foi calculada a área sob a curva (AUC) da concentração em função do

tempo no cérebro dividida pela AUC no sangue (CHENG et al., 2002). O coeficiente de distribuição de sangue para cérebro resultante foi de 0,15, indicando que até 15% de uma única dose IV de omeprazol pode atingir o SNC e potencialmente afetar a função cognitiva com uso agudo ou repetitivo de longo prazo. Corroborativamente, estudos farmacocinéticos in vitro e in vivo demonstraram que o lansoprazol também pode penetrar na Barreira Hematoencefalica (ROJO et al., 2010).

Alguns IBPs, como lansoprazol, esomeprazol e pantoprazol, são relatados como causadores de efeitos neurológicos adversos, principalmente dores de cabeça (MARTIN et al., 2000) e tonturas / vertigens (CHIMIRRI et al., 2013). Outros efeitos adversos que envolvem o SNC incluem depressão, diplopia, sono perturbado, sonolência, insônia, nervosismo e tremor. Também houve relatos de anormalidades sensoperceptivas (DOMINGO, 2017) e delírio (HECKMANN et al., 200). Os efeitos colaterais neurológicos induzidos pelo uso crônico de IBP podem estar relacionados a anormalidades sistêmicas indiretas (ou seja, deficiência de magnésio e vitamina B12) (ORTIZ et al., 2016) ou efeitos diretos nos neurônios após a passagem pela BBB. Embora os mecanismos exatos nos circuitos cerebrais não tenham sido totalmente descritos, a maioria dos efeitos colaterais neurológicos é relatada com a administração crônica de IBP.

Com base em uma revisão sistemática de 2017, quatro estudos observacionais europeus investigaram a associação entre o uso de IBP e demência. Três estudos encontraram uma associação positiva entre demência e omeprazol, esomeprazol, lansoprazol e pantropazol, com um risco maior de aproximadamente 1,4 vezes de qualquer demência em cortes que usam IBP (IC 95%, 1,36-1,52;) (BATCHELOR et al., 2017). Da mesma forma, em um estudo de corte prospectivo recente na população asiática (7863 usuários de IBP), uma associação com demência foi encontrada (TAI et al., 2017). Em contraste, o quarto relatório europeu incluído na revisão sistemática encontrou uma associação negativa (TAI et al., 2017). Herghelegiu et al. (2016) conduziram um estudo caso-controle que comparou 148 usuários de IBPs (com pelo menos 65 anos de idade) com um grupo de controle de não usuários durante um período de 8 meses. Eles confirmaram a associação estatisticamente significativa entre o uso de IBP e demência. No entanto, o viés foi influenciado pela pequena amostra do estudo. Além disso, eles não levaram em consideração fatores fundamentais, como idade, sexo, história de derrame e tabagismo, que são considerados fatores de risco para demência. Por outro lado, Booker et al. (2016)

encontraram redução estatisticamente significativa entre demência e uso de IBP com um estudo de caso-controle usando um banco de dados de registros médicos de clínica geral na Alemanha e incluindo 11.956 pacientes com diagnóstico inicial de demência em um período de 4 anos. Este estudo foi considerado como tendo um risco moderado de viés devido aos códigos inseridos por médicos de clínica geral. Outros dois estudos realizados por Haenisch et al. (2015) e Gomm et al. (2016) usaram dados de dois bancos de dados alemães diferentes que relataram associação positiva entre o uso de ibp e demência. Embora ambos os estudos incluam uma ampla gama de fatores, nenhum levou em consideração a hipertensão ou história familiar de demência, novamente fatores de risco bem conhecidos para demência, nem ingestão de açúcar, exercícios físicos ou poluição do ar, recentemente considerados fatores de risco para demência (BATCHELOR et al., 2017). Em contraste, Haenisch et al. (2015) realizaram o único estudo a incluir um subgrupo para avaliar o risco de demência. Seus resultados foram a favor de um risco elevado de demência associado ao uso de IBP. Além disso, a exclusão de fatores (como idade, sexo, educação, status do alelo ApoE4, polifarmácia, depressão, doença cardíaca isquêmica e acidente vascular cerebral) não influenciou o efeito do uso de IBP na demência.

Na mesma revisão sistemática, ocorreu uma associação fraca entre o uso de IBP e o comprometimento cognitivo agudo, demonstrada por uma série de relatos de caso e pequenos estudos observacionais (BATCHELOR et al., 2017). Em relação a estes, quatro eram casos de delirium ou confusão associados a hipomagnesemia (DELGADO et al., 2013), um estava associado a delírio hiponatrêmico (BEBARTA et al., 2008) e um era delírio de causa desconhecida (HECKMANN et al., 2000). Os IBPs foram implicados como a principal causa desses efeitos porque podem reduzir os níveis de magnésio e sódio, e a maioria dos estudos foi associada ao uso de omeprazol (DELGADO et al., 2013). Em um caso, a suspensão da terapia com esomeprazol proporcionou alívio sintomático e restabelecimento dos níveis de magnésio (DELGADO et al., 2013). Com esses estudos observacionais, os dados sobre o uso de IBP e o risco de delírio foram incorporados (FUJII et al., 2012). Por exemplo, Otremba e colaboradores realizaram um estudo transversal, incluindo 675 pacientes de 60 a 100 anos de idade, que foram internados em uma enfermaria geriátrica subaguda por um período de 12 meses. Eles descobriram que o uso de IBP foi um fator preditivo para o desenvolvimento de delirium nesses pacientes. O Confusion Assessment Method e Delirium-O-Meter foram as escalas utilizadas para

diagnosticar delirium e sua gravidade, respectivamente (OTREMBA et al, 2016). No entanto, Fujii e colegas de trabalho, que compararam a incidência e a gravidade do delirium em usuários de bloqueadores H (2) e usuários de IBP, descobriram que o delirium pode ser reduzido trocando os bloqueadores H (2) por IBP (FUJII et al., 2012).

DISCUSSÃO

Sobre o exposto de infecções e omeprazol, embora não devamos ignorar estas associações epidemiológicas, mais estudos controlados são necessários no futuro para estabelecer uma relação causal entre IBP e as doenças mencionadas. Pode-se considerar, evita-los em pacientes imunodeprimidos, e com uso racionalizado e criterioso em situações de risco-benefício.

Vários estudos apontam sobre deficiências nutricionais com uso de omeprazol e riscos associados. Para tratamentos em curto prazo, não existem contraindicações suficientes que impeçam tratamento quando necessário, porém, em pacientes que necessitam fazer uso prolongado, podemos sugerir dosagens periódicas dos elementos que podem estar em déficit e indicar interrupção, diminuição de dose em uso, ou até manutenção do protetor gástrico, combinados à reposição de nutrientes, caso os níveis fiquem alarmantes. Também em pacientes idosos que tenham indicação de uso prolongado, realizar densitometria óssea periódica, e em caso de prejuízo detectado no exame, é válido diminuição da dose de omeprazol em uso, ou até suspensão, caso risco de quedas seja elevado e ofereça maior risco do que o próprio tratamento da doença base que indica o uso do omeprazol. Cuidado redobrado em anemias carenciais e megaloblástica são necessárias em usuários crônicos, principalmente idosos.

Outro fator de risco para o uso de IBP são as interações medicamentosas. Carbamazepina, bismuto, diazepam, metotrexato, digoxina, nifedipino, varfarina e fenitoína, e tantos outros como os citados previamente nas tabelas anteriores, devem ser lembrados em pacientes em uso de omeprazol e demais IBPs devido interações, podendo os tratamentos estarem comprometidos, sendo necessário ajustes de dose mais criteriosos, ou indicar diminuição da dose do IBP, e suspensão se necessário.

Muitos estudos já confirmaram que existe um risco entre a associação de IBPs e clopidogrel, destacando o risco de reatividade plaquetária, eventos cardíacos adversos e trombose de stent.

A partir do exposto, há uma busca por alternativas que impeçam a concretização desses efeitos causados pela associação. Alguns estudos demonstraram que pode-se substituir o clopidogrel pelo prasugrel (também um antagonista de P2Y12), pois é ativado em apenas uma via oxidativa e é menos dependente do CYP2C19, diferente do clopidogrel, ou pelo ticagrelor, o qual não

pertence à classe das tienopiridinas e não requer bioativação, mas necessitando ser administrado duas vezes ao dia por inibir de forma reversível o receptor P2Y12. Os dois possuem, ainda, função plaquetária mais potente do que o clopidogrel, o qual pode ser substituído por eles em combinação com o AAS na SCA (WÜRTZ; GROVE, 2015).

O prasugrel reduziu de forma mais eficaz os trombos após ICP em pacientes com IAMCSST, indicando um efeito de inibição plaquetária mais rápida e potente do que o clopidogrel (YOKOTA et al., 2018). Outra alternativa terapêutica seria a substituição do omeprazol, por outro que o seu metabolismo não dependa do CYP2C19. O omeprazol, esomeprazol e lansoprazol têm relativamente alta dependência de metabolismo pelo CYP2C19, enquanto o rabeprazol e o pantoprazol apresentam menos dependência (WÜRTZ; GROVE, 2015). Outros estudos comprovaram que o rabeprazol é o IBP menos afetado pelo CYP2C19, podendo ser o substituto nessa interação sem afetar o metabolismo do clopidogrel e consequentemente sem causar efeitos cardíacos adversos (FURUTA et al., 2017; NIU et al., 2017). Contudo, o limitante dessas alternativas terapêuticas, no Brasil, é que as prescrições de prasugrel, ticagrelor e rabeprazol se tornam mais difíceis por seus altos custos, pois estes medicamentos não se encontram na RENAME, tornando-se indisponíveis para a população que depende do SUS.

Sobre eventos neurológicos, existem grandes dificuldades na avaliação desses estudos, pois a maioria utilizou diferentes características de grupo, o que torna as comparações entre eles um desafio. Por isso atualmente, não há consenso sobre o papel dos IBPs e o risco associado de desenvolver demência. Devido à origem multifatorial da demência, estudos futuros são necessários para considerar fatores ambientais e genéticos associados, bem como biomarcadores e outras covariáveis (estresse crônico) que podem aumentar o risco de demência em pacientes que consomem IBP. É possível que os efeitos cognitivos dos IBP sejam decorrentes de interações medicamentosas, principalmente em idosos polimedicados. Neste contexto, em caso de necessidade de uso continuo de omeprazol e demais IBPs, sugere-se a menor dose possível efetiva, e sempre que possível, suspender o uso em pacientes com relevante histórico familiar de demências em geral.

Em todos os casos que existem queixas gástricas, devemos inicialmente, e sempre que possível, tentar medidas não farmacológicas nos pacientes, como

mudança de hábitos, entre eles evitar alimentos gordurosos, fritos e picantes, café, chá preto, chocolate, refrigerantes, bebidas alcoólicas e cítricas, assim como fazer maior número de refeições diárias e em menores porções. Até mesmo medias alternativas caseiras podem ser orientadas, muitas vezes de baixo custo e fácil acesso a populações de baixo poder aquisitivo e alta vulnerabilidade. Entre elas podemos citar uso de chá de gengibre, o suco da babosa, vinagre de maçã, suco de pera e suco de couve-flor.

CONCLUSÕES

O omeprazol demonstra eficiência a baixíssimos custos, enquanto queixas dispépticas na APS são muito frequentes. Esta combinação de fatores pode induzir o profissional a prescrever o medicamento de formas equivocadas, muitas vezes mesmo antes de indicar mudanças na alimentação, controle de vícios e ajuste de polifarmácia.

Em algumas situações, porém, o seu uso poderá ser necessário, devendo ser usado de forma criteriosa e não indiscriminada, e irresponsável. Devemos estar cientes das suas diversas interações, inclusive, com uma gama alta de medicamentos usados na APS. Não há, até o momento, contraindicações para seu uso, mas sim diversas situações que devemos usar com atenção, e até mesmo, evitar caso seja possível.

O uso prolongado e irracional pode gerar altos custos aos cofres públicos, pois pode estar associado à aumento de quedas e fraturas em idosos, internações por recidivas de eventos cardíacos adversos em usuários de clopidogrel, e por mais que os estudos sobre a relação de omeprazol e demência ainda sejam inconclusivos, também não devem ser ignorados, pela possibilidade de despesas futuras com quadros demenciais que poderiam ter sido evitados. Logo, mais estudos são necessários para estabelecer esse risco, e se possível descobrir um protetor gástrico mais seguro, ou limites seguros em doses dos medicamentos já conhecidos.

REFERÊNCIAS

Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. Am J Med. 2009; 122(10):896-903.

Aybay C, Imir T, Okur H. The effect of omeprazole on human natural killer cell activity. Gen Pharmacol. 1995; 26(6):1413-1418.

Bebarta, J. A. King, and M. McDonough, “Proton pump inhibitor-induced rhabdomyolysis and hyponatremic delirium,” *The American Journal of Emergency Medicine*, vol. 26, no. 4, pp. 519.e1–519.e2, 2008.

Batchelor, J. F. Gilmartin, W. Kemp, I. Hopper, and D. Liew, “Dementia, cognitive impairment and proton pump inhibitor therapy: a systematic review,” *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 32, no. 8, pp. 1426–1435, 2017.

Boparai V, Rajagopalan J, Triadafilopoulos G. Guide to the use of proton pump inhibitors in adult patients. Drugs. 2008; 68(7):925-947.

Booker, L. E. Jacob, M. Rapp, J. Bohlken, and K. Kostev, “Risk factors for dementia diagnosis in German primary care practices,” *International Psychogeriatrics*, vol. 28, no. 7, pp. 1059–1065, 2016.

BUNDHUN, Pravesh Kumar; SOOGUND, Mohammad Zafooruddin Sani; HUANG, Feng. Impact of systemic lupus erythematosus on maternal and fetal outcomes following pregnancy: a meta-analysis of studies published between years 2001–2016. **Journal of autoimmunity**, v. 79, p. 17-27, 2017.

Caro JJ, Salas M, Ward A. Caro JJ, Salas M, Ward A. Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton-pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials. Clin Ther. 2001; 23(7):998-1017.

Cheng, Y. F. Ho, L. C. Hung, C. F. Chen, and T. H. Tsai, “Determination and pharmacokinetic profile of omeprazole in rat blood, brain and bile by microdialysis and high-performance liquid chromatography,” *Journal of Chromatography A*, vol. 949, no. 1-2, pp. 35–42, 2002.

den Elzen WP, Groeneveld Y, de Ruijter W, Souverijn JH, le Cessie S, Assendelft WJ, Gussekloo J. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B_{12} status in elderly individuals. Aliment Pharmacol Ther. 2008; 27(6):491-497.

Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review.Gut. 2005; 54(5):710-717.

DEPTA, Jeremiah P.; BHATT, Deepak L. New approaches to inhibiting platelets and coagulation. **Annual review of pharmacology and toxicology**, v. 55, p. 373-397, 2015.

Disney BR, Watson RD, Blann AD, Lip GY, Anderson MR. Review article: proton pump inhibitors with clopidogrel--evidence for and against a clinically-important interaction. Aliment Pharmacol Ther. 2011; 33(7):758-767.

Domingo, "Omeprazole-induced hallucinations. Not as rare as you might think," *Gastroenterología y Hepatología*, vol. 41, no. 3, 2017.

Driel and J. M. Callaghan, "Proton and potassium transport by H^+/K^+-ATPases," *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, vol. 22, no. 12, pp. 952–960, 1995.

EOM, Chun-Sick et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. **Cmaj**, v. 183, n. 3, p. 310-319, 2011.

Esplugues JV. A pharmacological approach to gastric acid inhibition. Drugs. 2005; 65(1):7-12.

European Medicines Agency. Interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors [17 Mar 2010]. Disponível em:http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/17494810en.pdf.

Food and Drugs Administration. Information for healthcare profesionals: update to the labeling of clopidogrel bisulfate (marketed as Plavix®) to alert healthcare profesionals about drug interaction with omeprazole (marketed as Prilosec® and Prilosec OTC) [17 Nov 2009].

Fujii, H. Tanimukai, and Y. Kashiwagi, "Comparison and analysis of delirium induced by histamine H2 receptor antagonists and proton pump inhibitors in cancer patients," *Case Reports in Oncology*, vol. 5, no. 2, pp. 409–412, 2012.

FURUTA, Yousuke; KOMENO, Takashi; NAKAMURA, Takaaki. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. **Proceedings of the Japan Academy, Series B**, v. 93, n. 7, p. 449-463, 2017.

Hanneken, N. Babai, and W. B. Thoreson, “Oral proton pump inhibitors disrupt horizontal cell-cone feedback and enhance visual hallucinations in macular degeneration patients,” *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 54, no. 2, pp. 1485–1489, 2013.

Heckmann, F. Birklein, and B. Neundörfer, “Omeprazole-induced delirium,” *Journal of Neurology*, vol. 247, no. 1, pp. 56-57, 2000.

HOKIMOTO, Seiji et al. Impact of CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors on platelet reactivity to clopidogrel and clinical outcomes following stent implantation. **Thrombosis Research**, v. 133, n. 4, p. 599-605, 2014.

Gisbert JP, Khorrami S, Calvet X, Gabriel R, Carballo F, Pajares JM. Meta- analysis: proton pump inhibitors vs. H2-receptor antagonists--their efficacy with antibiotics in Helicobacter pylori eradication. Aliment Pharmacol Ther. 2003; 18(8):757-766.

Haenisch, K. von Holt, B. Wiese et al., “Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors,” *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, vol. 265, no. 5, pp. 419–428, 2015.

Hsieh, C. F., Huang, W. F., Chiang, Y. T., & Chen, C. Y. (2015). Effects of clopidogrel and proton pump inhibitors on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus after drug-eluting stent implantation: A Nationwide Cohort Study. *PLoS One*, *10*(8), e0135915.

Kovacs TO, Wilcox CM, DeVault K, Miska D, Bochenek W; Pantoprozole US Gerd Study Group B. Comparison of the efficacy of pantoprazole vs. nizatidine in the treatment of erosive oesophagitis: a randomized, active-controlled, double-blind study. Aliment Pharmacol Ther. 2002; 16(12):2043-2052.

Kwok CS, Loke YK. Meta-analysis: the effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel. Aliment Pharmacol Ther. 2010; 31(8):810-823.

Laheij RJSturkenboom MCHassing RJDieleman JStricker BHJansen JB Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid–suppressive drugs. *JAMA* 2004;2921955- 1960

Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. Am J Gastroenterol. 2007; 102(9):2047- 2056.

Lima JP, Brophy JM The potential interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors: a systematic review. BMC Med. 2010;8:81-89.

Lodato F, Azzaroli F, Turco L, Mazzella N, Buonfiglioli F, Zoli M, Mazzella G. Adverse effects of proton pump inhibitors. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2010; 24(2):193-201.

Otremba, K. Wilczyński, and J. Szewieczek, “Delirium in the geriatric unit: proton-pump inhibitors and other risk factors,” *Clinical Interventions in Aging*, vol. 11, pp. 397–405, 2016.

Madanick RD. Proton pump inhibitor side effects and drug interactions: much ado about nothing? Cleve Clin J Med. 2011; 78(1):39-49.

Martín de Argila C. Safety of potent gastric acid inhibition. Drugs. 2005;65 (1):97-104.

Martin, N. R. Dunn, S. Freemantle, and S. Shakir, “The rates of common adverse events reported during treatment with proton pump inhibitors used in general practice in England: cohort studies,” *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 50, no. 4, pp. 366–372, 2000.

Maton PN. Profile and assessment of GERD pharmacotherapy. Cleve Clin J Med. 2003; 70(5):S51-70.

Metz DC, Ferron GM, Paul J, Turner MB, Soffer E, Pisegna JR, Bochenek WJ. Proton pump activation in stimulated parietal cells is regulated by gastric acid secretory capacity: a human study. J Clin Pharmacol. 2002; 42(5):512-519.

Nasi A, Moraes-Filho JPP, Cecconello I. Doença do refluxo gastroesofágico: revisão ampliada. Arq. Gastroenterol. 2006; 43(4): 334-341.

Roche VF. The chemically elegant proton pump inhibitors. Am J Pharm Educ. 2006; 70(5):101.

Sachs G, Shin JM, Howden CW. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther. 2006; 23(2):2-8.

Sánchez Ruiz-Gordoa M, Tenías Burillo JM, Ruiz Martín de la Torre R, Valenzuela Gámez JC. Impact of pharmacotherapeutic warnings on the prescription of

clopidogrel and proton pump inhibitors in hospitalised patients.Farm Hosp. 2011.doi: 10.1016/j.farma.2011.08.002

Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. Dig Dis Sci. 201; 56(4):931-50.

Shi S, Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. Eur J Clin Pharmacol. 2008; 64(10):935-951.

Shin JM, Vagin O, Munson K, Kidd M, Modlin IM, Sachs G. Molecular mechanisms in therapy of acid-related diseases. Cell Mol Life Sci. 2008; 65(2):264- 281.

Sultan N, Nazareno J, Gregor J. Association between proton pump inhibitors and respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of clinical trials.Can J Gastroenterol. 2008; 22(9):761-766.

Termanini B, Gibril F, Sutliff VE, Yu F, Venzon DJ, Jensen RT. Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B_{12} levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome. Am J Med. 1998; 104(5):422-430.

Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Globale Konsensusgruppe. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global, evidence-based consensus paper. Z Gastroenterol. 2007; 45(11):1125-1140.

Vergara M, Vallve M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: comparative efficacy of different proton-pump inhibitors in triple therapy for Helicobacter pylori eradication. Aliment Pharmacol Ther. 2003; 18(6):647-654.

Tai, C.-Y. Chien, D.-C. Wu et al., “Risk of dementia from proton pump inhibitor use in Asian population: a nationwide cohort study in Taiwan,” *PLoS One*, vol. 12, no. 2, article e0171006, 2017.

Wannmacher L. Inibidores da bomba de prótons: indicações racionais. Uso Racional de Medicamentos: Temas selecionados OPAS. 2004;2(1):1-5.

Wilder-Smith CH, Merki HS. Tolerance during dosing with H2-receptor antagonists. An overview. Scand J Gastroenterol Suppl. 1992; 193:14-19.

Yang YX, Metz DC. Safety of proton pump inhibitor exposure. Gastroenterology. 2010; 139(4):1115-1127.

Yoshida N, Yoshikawa T, Tanaka Y, Fujita N, Kassai K, Naito Y, Kondo M. A new mechanism for anti-inflammatory actions of proton pump inhibitors--inhibitory effects

on neutrophil-endothelial cell interactions. Aliment Pharmacol Ther. 2000; 14(1):74-81.

Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. Am J Med. 2011; 124(6):519- 526.

Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. JAMA. 2004;292(16):1955-1960.

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. 2011;183(3):310-319.

Grove, E. L., Würtz, M., Thomas, M. R., & Kristensen, S. D. (2015). Antiplatelet therapy in acute coronary syndromes. *Expert opinion on pharmacotherapy*, *16*(14), 2133-2147.