



Análise dos principais riscos no uso irracional dos Inibidores da Bomba de Prótons

Analysis of the main risks in the irrational use of proton pump inhibitors

Análisis de los principales riesgos en el uso irracional de los inhibidores de la bomba de protones

Daniella Paternostro de Araújo Grisólia¹, Douglas Simão de Souza², Michelly Thayne Fernandes Aguiar de Brito², Mateus de Oliveira Castelo Branco², Marcelly Christine de Souza Diniz¹, Cyanne Anastácia Seabra Quaresma¹, Jessica Maisa de Lima Braga da Silva¹, Izabella Beatriz Sousa de Souza¹, Yasmim Pinheiro Rodrigues¹, Alan Barroso Araújo Grisólia¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar os principais riscos no uso irracional dos IBP's. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa realizada por meio das bases de dados em saúde BVS e SciELO, com a busca de artigos científicos no período de 2011 a 2022, em português, inglês e espanhol, utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Inibidores da bomba de prótons; Riscos do Uso Irracional; Efeitos Adversos; Interações Medicamentosas e Tratamento Farmacológico. **Resultados:** A busca resultou em 25 artigos, em seguida foi realizada leitura completa dos artigos com a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram incluídos 11 artigos que respondiam aos critérios de seleção. **Conclusão:** Além dos riscos farmacológicos devido ao uso prolongado dos IBP's, estes possuem interações com outros fármacos e alimentos, portanto deve ser usado com precaução pelos indivíduos para evitar interações indesejáveis durante o tratamento. O uso crônico e indiscriminado pode trazer muitas complicações à saúde, devendo haver cautela durante a prescrição médica e orientações aos usuários das consequências atribuídas ao uso prolongado de IBP's a fim reduzir os efeitos adversos provocados e garantir a aplicação correta destes fármacos.

Palavras-chave: Inibidores da bomba de prótons, Tratamento farmacológico, Automedicação, Risco do uso irracional, Interações Medicamentosas.

ABSTRACT

Objective: To analyze the main risks in the irrational use of PPIs. **Methods:** This is an integrative review carried out using the BVS and SciELO health databases, with the search for scientific articles from 2011 to 2022, in Portuguese, English and Spanish, using the Health Sciences Descriptors (DeCS): Proton pump inhibitors; Risks of Irrational Use; Adverse effects; Drug Interactions and Pharmacological Treatment. **Results:** The search resulted in 25 articles, then a complete reading of the articles was carried out with the application of the inclusion and exclusion criteria, 11 articles that met the selection criteria were included. **Conclusion:** In addition to the pharmacological risks due to the prolonged use of PPIs, they have interactions with other drugs and foods, therefore they must be used with caution by individuals to avoid undesirable interactions during

¹ Centro Universitário Fibrá, Belém - PA.

² Universidade da Amazônia – UNAMA, Belém - PA.

treatment. The chronic and indiscriminate use can bring many health complications, and caution must be exercised during medical prescription and guidance to users regarding the consequences attributed to prolonged use of PPIs in order to reduce the adverse effects caused and ensure the correct application of these drugs.

Keywords: Proton pump inhibitors, Pharmacological treatment, Self-medication, Risk of irrational use, Drug interactions.

RESUMEN

Objetivo: Analizar los principales riesgos en el uso irracional de los IBP. **Métodos:** Se trata de una revisión integradora realizada en las bases de datos de salud BVS y SciELO, con búsqueda de artículos científicos de 2011 a 2022, en portugués, inglés y español, utilizando los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS): Inhibidores de la bomba de protones; Riesgos de Uso Irracional; Efectos adversos; Interacciones farmacológicas y tratamiento farmacológico. **Resultados:** La búsqueda dio como resultado 25 artículos, luego se realizó una lectura completa de los artículos con la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se incluyeron 11 artículos que cumplieron con los criterios de selección. **Conclusión:** Además de los riesgos farmacológicos por el uso prolongado de los IBP, estos tienen interacciones con otros medicamentos y alimentos, por lo que los individuos deben usarlos con precaución para evitar interacciones indeseables durante el tratamiento. El uso crónico e indiscriminado puede traer muchas complicaciones para la salud, por lo que se debe tener precaución durante la prescripción médica y orientar a los usuarios sobre las consecuencias atribuidas al uso prolongado de los IBP con el fin de reducir los efectos adversos causados y asegurar la correcta aplicación de estos medicamentos.

Palabras clave: Inhibidores de la bomba de protones, Tratamiento farmacológico, Automedicación, Riesgo de uso irracional, Interacciones farmacológicas.

INTRODUÇÃO

Os inibidores da bomba de prótons (IBP's) são fármacos utilizados por diversas pessoas no mundo para o tratamento de doenças gástricas, atuam suprimindo a secreção de ácido gástrico por meio da inibição específica da enzima H^+ , K^+ - Adenosina Tri-fosfatase (H^+ , K^+ - ATPase ou bomba de prótons) na superfície secretora da célula parietal gástrica (SERAFIM LC, *et al.*, 2020). Com isso, agem tratando diversas alterações que acontecem na mucosa do estômago, esôfago e duodeno, como também na prevenção do surgimento de sintomas. Mas o seu uso prolongado, repentino e irracional pode causar diversos malefícios à saúde (ROBINSON M e HORN J, 2012; MORRIS N e NIGHOT M, 2023).

O primeiro IBP que surgiu no mercado farmacêutico na década de 1980 foi o omeprazol, e logo em seguida foram lançados outros fármacos com propriedades físico-químicas e farmacológicas semelhantes como o lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol, esomeprazol e dexlansoprazol. Os representantes dessa classe reduzem em até 95% a produção diária de ácido gástrico (BARBOSA YV, *et al.*, 2020). Entre os vários IBP's, o mais utilizado pela população em geral, é o omeprazol por ser o mais acessível em relação ao custo e o primeiro representante da classe (SALGADO AL, *et al.*, 2019). Estes fármacos são indicados para o tratamento de doenças gástricas, nas quais se destacam a cicatrização de úlceras gástricas e duodenais, doença do refluxo gastroesofágico, protocolos de erradicação da *Helicobacter pylori*, na síndrome de Zollinger-Ellison, gastrinomas, esofagite erosiva e gastrite (MORSCHER CF, 2019). Em relação, a farmacocinética, a via de administração mais comum é a oral, embora existam algumas preparações injetáveis (OCHOA D, *et al.*, 2020).

Todos os IBP's são pró-fármacos, os quais precisam de um ambiente ácido para serem convertidos em suas respectivas formas ativas (BETIOLO PC, 2019). Dessa forma, os fármacos dessa classe entram na célula parietal a partir do sangue e ficam armazenados nos canalículos secretores ácidos, onde se torna protonado e altamente concentrado, posteriormente são convertidos em um cátion de sulfenamida reativo que se liga irreversivelmente e inativa H^+ , K^+ ATPase da célula parietal por meio de uma ligação covalente

de dissulfureto. Embora a meia-vida plasmática dos IBP's seja curta em torno de 1 a 2 horas, o efeito sobre a secreção ácida pode durar até 24 horas, enquanto produção de uma nova bomba de H⁺/K⁺ ATPase ocorre (BRAGA PM, *et al.*, 2012). Uma vez no intestino delgado, esses fármacos sofrem rápida absorção, ligam-se altamente às proteínas plasmáticas e são biotransformados por CYP hepáticas, particularmente CYP2C19 e CYP3A45 (IVO ED, *et al.*, 2021).

Em geral, os IBP's são bem tolerados e causam poucos efeitos adversos. Os mais comuns consistem em cefaléia, náuseas, dor abdominal, prisão de ventre, flatulências e diarreia. Porém alguns estudos relatam que estes fármacos podem causar riscos potenciais relacionados aos tratamentos prolongados, os quais incluem problemas como variações na biodisponibilidade de outros medicamentos, nefrite intersticial aguda, diarreia por *Clostridium difficile*, deficiência de magnésio, ferro, cálcio, vitamina B12 e outros nutrientes que são vitais para a manutenção do corpo humano, podendo até gerar um quadro de demências em idosos (MORSCHER CF, 2019; BAVISHI C e DUPONT HL, 2011).

Neste sentido, vale ressaltar que pacientes que fazem o uso inapropriado dos IBP's sem orientação médica correm o risco de induzir um efeito rebote, o qual é ocasionado a partir da interrupção do tratamento de maneira incorreta. Com isso, os IBP's podem acabar causando os próprios sintomas dos quais eles são usados para tratar (dispepsia, azia e pirose), devido à hipergastrinemia e acloridria, podendo gerar uma dependência do fármaco, trazendo problemas que, em curto prazo, podem gerar doenças como a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), esofagite eosinofílica e úlcera péptica, enquanto em longo prazo, desencadeia uma hiperplasia da mucosa gástrica e formação de tumores carcinóides, principalmente a partir da progressão do esôfago de Barrett (MELO IO, *et al.*, 2021; ARAÚJO LS, *et al.*, 2021; SALGADO AL, *et al.*, 2019).

Diante do exposto e com a preocupação referente aos riscos do uso irracional dos IBP's, este estudo busca a partir de uma revisão integrativa identificar os principais fármacos utilizados, além de descrever os riscos farmacológicos no uso indiscriminado e determinar as principais interações medicamentosas entre os IBP's com outros fármacos e alimentos.

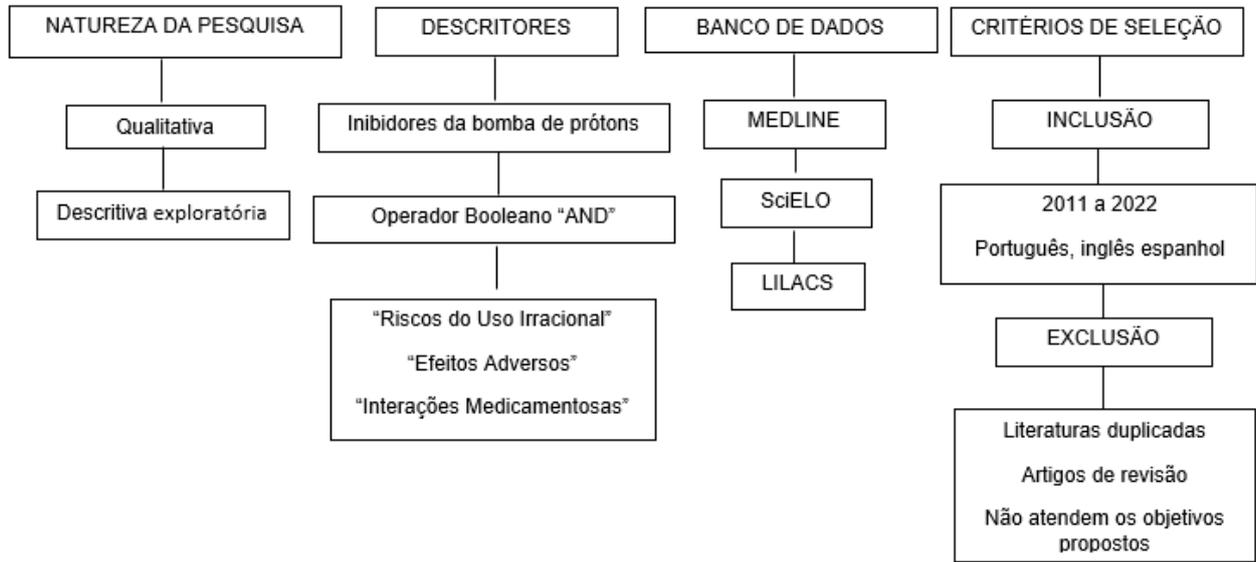
MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa de abordagem qualitativa do tipo descritivo exploratório, representada pela pesquisa bibliográfica que se deu por meio de literaturas existentes sobre os principais riscos do uso irracional dos inibidores da bomba de prótons, por meio da pergunta norteadora "Quais são os riscos do uso prolongado dos IBP's", com a finalidade de sintetizar resultados obtidos em pesquisas sobre o tema ou questão, de maneira sistemática, ordenada e abrangente

A pesquisa foi realizada utilizando as bases de dados em saúde: Literatura Internacional em Ciências da Saúde (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO) por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Para isso, foram utilizados durante a busca bibliográfica os seguintes descritores, pesquisados nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS): "Inibidores da bomba de prótons" pesquisado em conjunto com o Operador Booleano "AND" separadamente com os descritores "Riscos do Uso Irracional", "Efeitos Adversos", "Interações Medicamentosas" e "Tratamento Farmacológico".

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: Publicações do ano de 2011 a 2022, em português, inglês e espanhol com o texto disponível de forma completa e na íntegra, que responderam os objetivos propostos na pesquisa e estavam disponíveis gratuitamente. E para os critérios de exclusão: Literaturas duplicadas, artigos de revisão e que não responderam os objetivos propostos na pesquisa, como está ilustrado na **Fluxograma 1**.

Figura 1 - Fluxograma com critérios para o desenvolvimento da pesquisa.

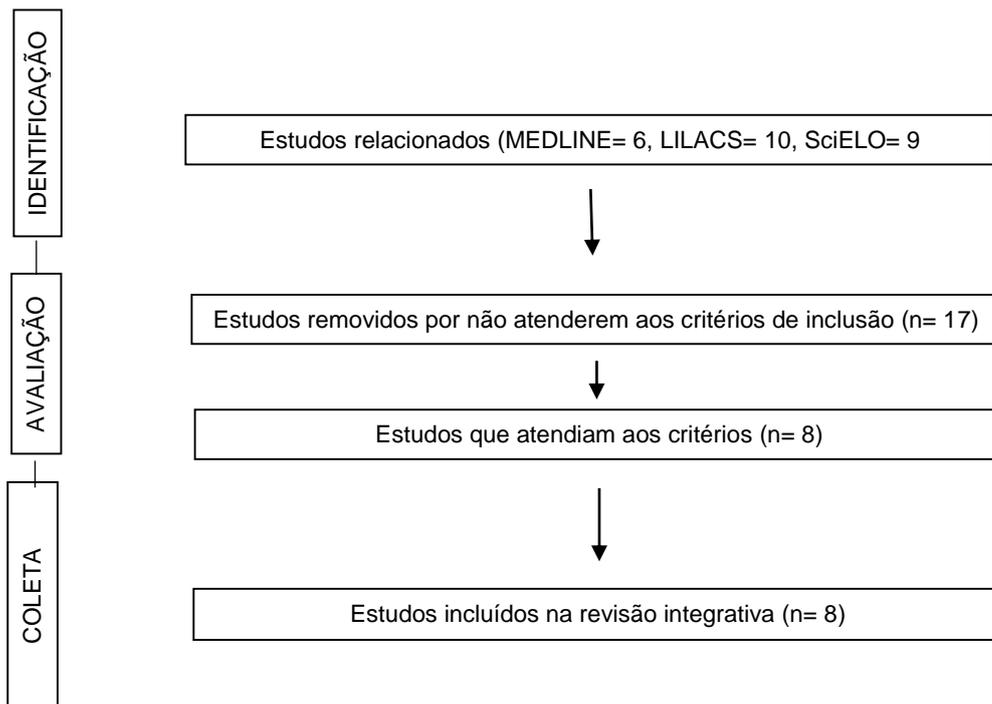


Fonte: Grisólia DPA, et al., 2025.

RESULTADOS

A busca nas bases de dados em saúde escolhidas resultou em 25 artigos relacionados ao estudo em pesquisa (MEDLINE= 6, LILACS= 10, SciELO= 9), e em seguida foi realizada leitura completa dos artigos com a realização da aplicação dos critérios de seleção (inclusão e exclusão). Assim, foi possível obter 8 artigos que respondiam aos critérios de seleção (MEDLINE= 2, LILACS= 5, SciELO= 1), como está listado no **Figura 2** e **Quadro 1**.

Figura 2 - Fluxograma da revisão integrativa.



Fonte: Grisólia DPA, et al., 2025.

Quadro 1 - Resultados dos estudos adquiridos na pesquisa.

Autor	Método	Resultados encontrados	Conclusão
PORTER KM, <i>et al.</i> , 2021.	Estudo observacional	GA foi identificada em 15% dos participantes e associada com vitamina B12 total sérica e HoloTC, 38% tiveram prevalência superior de deficiência de vitamina B12 em comparação com usuários de IBP (21%) e controles (sem GA e não usuários de IBP; 15%). O consumo regular, comparado com o não regular de alimentos fortificados (≥ 5 e 0-4 porções/semana, respectivamente) foi associado a níveis mais elevados de vitamina B12 em todos os participantes, contudo, foi insuficiente para restaurar o status normal de vitamina B12 naqueles com GA.	Idosos com GA e/ou que usam doses altas de IBP's tendem a ter deficiência de vitamina B12. Alimentos fortificados, quando consumidos regularmente, associados com níveis mais elevados de vitamina B12 do que a fornecida atualmente, poderiam garantir a otimização do status em pessoas com GA.
GONZAGA CE, <i>et al.</i> , 2021.	Estudo observacional descritivo	Foram entrevistados 719 indivíduos atendidos pela atenção primária. Destes, 67,7% de indivíduos do sexo feminino, 65,3% apresentavam IMC > que 25 kg/m ² , 28,4% autorrelataram apresentar hipertensão arterial sistêmica, 21,4% depressão e 13,8% diabetes. A prevalência de uso de automedicação para controle de sintomas digestivos nesta população foi de 28,7%, 91,8% por queixas de origem dispéptica. A classe mais utilizada foi a dos IBP's (67%), seguidos dos antiácidos (15%).	O presente estudo revelou uma alta prevalência do uso de automedicação para controle dos sintomas dispépticos em comparação com dados da literatura, sendo os inibidores de bomba de prótons a classe de droga mais utilizada. Idade maior que 38 anos, índice de massa corporal maior 26 kg/m ² e autorrelato de depressão foram associados ao uso de automedicação para sintomas dispépticos.
YOZGAT A, <i>et al.</i> , 2021.	Estudo Observacional	Os resultados obtidos neste estudo mostram que o uso de IBP por mais de 4 semanas é considerado um fator de risco para pacientes com COVID-19, podendo levar à intubação e mortalidade. Em geral, os IBP's são os medicamentos mais prescritos no mundo. O uso a longo prazo tem sido relacionado a alguns eventos adversos associados à absorção de vitaminas e alterações na microbiota intestinal. Esses efeitos estão associados à hipocloridria, que altera as defesas do organismo contra vírus e bactérias.	Em conclusão, o uso de IBP's por mais de 4 semanas está associado a resultados negativos para pacientes com COVID-19. Portanto, os pacientes sob terapia com IBP devem ser avaliados com mais cuidado se forem hospitalizados por COVID-19.
ARAÚJO LS, <i>et al.</i> , 2021.	Estudo de pesquisa	Apesar da eficácia dos IBP's, muitos trabalhos científicos relatam riscos farmacológicos pelo seu uso prolongado. Dentre eles, destacam-se a perda da densidade óssea, risco de fratura, deficiência de vit. B12 e ferro, hipomagnesemia, doença renal, demência e infecção por <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> e <i>Clostridium difficile</i> . Na população idosa, os IBP's são usados para minimizar desconfortos alimentares através da supressão gástrica e a elevação do pH estomacal, no entanto, cerca de 40% dos indivíduos usam IBP's sem necessidade e desenvolvem dependência.	Neste estudo foi possível verificar as principais indicações e as desvantagens do uso prolongado dos IBP's. Uma vez que são fármacos de elevada prevalência de uso e estão associados à dependência medicamentosa, polifarmácia e reações adversas devido ao uso prolongado. Dessa forma, reforça-se a necessidade de intervenções que visem priorizar as principais indicações e doses adequadas desses medicamentos, com base no tratamento de distúrbios gástricos. Além disso, o estímulo ao aprimoramento dos profissionais prescritores, bem como a orientação ao público das consequências atribuídas ao uso prolongado de IBP's poderiam ser medidas executadas, com o intuito de reduzir os efeitos adversos provocados e garantir a aplicação correta destes fármacos.

OCHOA D, et al., 2020.	Estudo de pesquisa	<p>Os IBP's são usados para úlceras gástricas e duodenais, doença do refluxo gastroesofágico, doença do refluxo não erosivo e síndrome de Zollinger-Ellison. Eles também são usados em combinação com antibióticos para a erradicação do <i>Helicobacter pylori</i>. Este estudo avaliou a influência dos alimentos sobre os parâmetros farmacocinéticos de três IBP's (omeprazol, rabeprazol e pantoprazol).</p>	<p>Em conclusão, os alimentos retardam a absorção dos IBP's e aumentam sua variabilidade, diante disso, seria melhor administrar esses IBP's em jejum.</p>
KINOSHITA Y, et al., 2018.	Estudo de pesquisa	<p>Os inibidores da bomba de prótons (IBP's) inibem potentemente a secreção de ácido gástrico e são amplamente utilizados para o tratamento de doenças relacionadas ao ácido, incluindo doença do refluxo gastroesofágico e prevenção secundária de úlceras induzidas por aspirina/AINE. Embora possam ocorrer efeitos adversos clinicamente importantes dos IBP's, assim como com outras drogas, eles não são frequentemente observados durante ou após a administração. Para o tratamento de doenças relacionadas ao ácido, vários inibidores da secreção de ácido gástrico e agentes neutralizantes foram desenvolvidos. Inicialmente, foram empregados medicamentos neutralizantes contendo alumínio ou magnésio e agentes anticolinérgicos.</p>	<p>No entanto, mesmo nessas condições, os especialistas em gastroenterologia devem sempre ter o cuidado de equilibrar os méritos e deméritos da administração de IBP a longo prazo na prática médica diária. Em conclusão, os riscos conhecidos da administração de IBP's a longo prazo devem ser considerados na prática clínica, embora a maioria das evidências apresentadas em relação a esses riscos não seja consistente ou adequada para tirar conclusões firmes.</p>
SOUZA IF, et al., 2013.	Estudo de caso	<p>A supressão ácida gástrica por altas doses de IPBs induz hipergastrinemia e o conseqüente aparecimento de tumores neuroendócrinos, em modelos animais. As alterações morfológicas encontradas nestes estudos experimentais foram: tumor neuroendócrino, atrofia, metaplasia e adenocarcinoma. Nos seres humanos foi demonstrado hiperplasia de células <i>enterocromafins-like</i>, tumores neuroendócrinos e atrofia gástrica, não identificaram metaplasia gástrica ou adenocarcinoma.</p>	<p>Apesar de não ser possível afirmar que o tratamento prolongado com os IBP's induz ao aparecimento ou acelere o desenvolvimento do câncer gástrico, em humanos, vários autores sugeriram que a administração prolongada poderia promover o desenvolvimento do câncer gástrico. Dessa forma, as evidências demonstradas no modelo animal, bem como o grande número de pacientes que fazem ou que farão tratamento prolongado com estes medicamentos, alertam para a necessidade de seu uso mais criterioso.</p>
BAVISHI C e DUPONT HL, 2011.	Estudo de caso	<p>O uso de IBP's aumenta o pH gástrico, estimula o crescimento da microflora intestinal, aumenta a translocação bacteriana e altera vários efeitos imunomoduladores e anti-inflamatórios. Os patógenos entéricos mostram sensível ao pH ácido gástrico e níveis de tolerância ao ácido variáveis. Por diversos mecanismos, os IBP's parecem aumentar a suscetibilidade das bactérias <i>Salmonella</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Clostridium difficile</i>, <i>Vibrio cholerae</i> e <i>Listeria</i>. Descrevemos as evidências disponíveis de maior suscetibilidade à infecção entérica causada por <i>Salmonella</i>, <i>Campylobacter</i> e <i>C. difficile</i> pelo uso de IBP's.</p>	<p>A hipocloridria grave gerada pelo uso de IBP leva à colonização bacteriana e aumento da suscetibilidade à infecção bacteriana entérica. A implicação clínica do uso crônico de IBP entre pacientes hospitalizados sob uso de antibióticos e viajantes que partem para áreas com alta incidência de diarreia deve ser considerada por seus médicos.</p>

Legenda: GA (Gastrite Atrófica); HoloTC (Holo transcobalamina); IBP (Inibidor de Bomba de Próton); MIP (Medicamentos Isentos de Prescrição).

Fonte: Grisólia DPA, et al., 2025.

DISCUSSÃO

Identificação dos principais IBP's utilizados

Os IBP's mais utilizados para sintomas dispépticos nos artigos analisados foram: omeprazol e pantoprazol (9 citações cada), rabeprazol (8 citações), esomeprazol (7 citações), lansoprazol (6 citações) e dexlansoprazol (5 citações). Entre os medicamentos mais prescritos e utilizados na automedicação estão o omeprazol e o pantoprazol (PIMENTA LR, et al., 2016; ARAÚJO LS, et al., 2021). Isso está de acordo com Salgado AL, et al. (2019), que identificaram o uso indiscriminado de IBP's, destacando o omeprazol nos receituários de medicamentos contínuos do sistema de Farmácia Popular.

Embora a Agência Nacional de Vigilância sanitária (ANVISA) regulamente estes fármacos como item de venda sob prescrição médica, no Brasil o uso deliberado dos IBP's por automedicação, ainda é um grande problema, somado ao desconhecimento pela maioria dos profissionais da saúde e dos potenciais problemas relacionados ao uso indiscriminado, por longos períodos de tempo (ARAÚJO LS, et al., 2021).

Estes fármacos atuam inibindo de forma seletiva e irreversível da enzima H⁺/K⁺ ATPase. Esta ação diminui a liberação do ácido clorídrico pelas células parietais estomacais, com consequente diminuição de até 95% da acidez gástrica por 24 a 48 horas (OCHOA D, et al., 2020). Os IBP's são pró-fármacos, dessa forma devem ser administrados pelo menos 30 minutos antes da alimentação, pois esta irá estimular a produção da gastrina que ativará a bomba H⁺/K⁺ ATPase, o que tornará o ambiente ácido e possibilitará a ativação do fármaco (BOARDMAN HF e HEELEY G, 2015).

IBP's são fármacos considerados de primeira linha e dessa forma os mais prescritos no tratamento de vários distúrbios relacionados à hiperacidez gástrica, como úlcera péptica e infecção por *Helicobacter pylori*, além de dispepsia e doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), síndrome de Zollinger-Ellison sendo úteis como agentes profiláticos entre os usuários de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE's) e corticosteróides para prevenir úlceras gástricas e sangramento (BAVISHI C e DUPONT HL, 2011).

Determinação dos riscos farmacológicos devido ao uso indiscriminado dos IBP's

Apesar da eficácia comprovada dessa classe farmacológica, buscamos na literatura identificar quais os principais riscos em relação ao uso indiscriminado dos IBP's que podem ser gerados quando utilizados de maneira negligente. Diante disso, o prolongamento do uso de IBP's podem ocasionar tumores carcinóides, perda da densidade óssea e consequente risco de fratura, deficiência da vitamina B12, hipomagnesemia, deficiência de ferro, insuficiência renal e crônica, demência e infecção por *Salmonella*, *Campylobacter* e *Clostridium difficile* (YOZGAT A, et al., 2021; ARAÚJO LS, et al., 2021).

Tumores carcinóides

Araújo LS, et al. (2021) relataram que o uso prolongado de IBP's pode causar a hipergastrinemia que aumenta o risco de desenvolver tumores carcinóides, devido a ação trófica da gastrina em excesso, levando a hiperplasia de células *enterocromafins-like* e hipertrofia de células parietais. Alguns estudos de base populacional mostraram uma forte relação entre o uso indiscriminado dos IBP's a longo prazo e aumento da incidência de tumores carcinóides gástricos. Entretanto, não é bem estabelecido se a gastrina isoladamente induz ao câncer gástrico ou se age como um cofator de alterações pré-malignas já existentes (PIMENTA LR, et al., 2016; SOUZA IF, et al., 2013).

Risco de fraturas

O uso crônico e em altas doses de IBP's pode prejudicar a absorção de micronutrientes como cálcio, magnésio e vitamina B12. Pimenta LR, et al. (2016) relatam que a inibição da bomba de prótons na mucosa gástrica e nos osteoclastos pode afetar o metabolismo ósseo, aumentando o risco de fraturas. Arai EA e Gallerani SC (2011) observaram que pacientes acima de 50 anos, usando IBP's em altas doses por mais de um ano, têm maior risco de fraturas no quadril, punho e coluna. Assim, o uso de IBP's está associado a um aumento do risco de osteoporose, osteopenia e fraturas ósseas, com a gravidade dependendo da duração e da dose do tratamento (PORTER KM, et al., 2021; PIMENTA LR, et al., 2016; YOZGAT A, et al., 2021).

Deficiência da vitamina B12

Os IBP's são um dos medicamentos mais consumidos no mundo, e estudos apontam que o seu consumo por longos períodos pode ocasionar a diminuição da absorção da vitamina B12 (YOZGAT A, et al., 2021). Um estudo desenvolvido por Porter KM, et al. (2021) investigaram a associação de gastrite atrófica e o uso de IBP's na absorção de vitamina B12 em 3299 pacientes com idade ≥ 60 anos no Reino Unido e concluiu que estes indivíduos estavam mais propensos a ter deficiência desta vitamina, pois estes fármacos reduzem a acidez gástrica, e essa diminuição tem como consequência uma alteração no ciclo do pepsinogênio, o qual necessita de ambiente ácido para ser transformado em pepsina, e esta por sua vez retira a vitamina B12 contida nos alimentos ingeridos.

A diminuição da absorção da vitamina B12 pode ocasionar efeitos graves se não for revertida pode levar a um quadro de declínio cognitivo e desenvolvendo a demência, afetando além de mentalmente, o estado físico e social do indivíduo acometido. Também é possível desenvolver danos neurológicos, anemia e outras complicações, desta forma, sendo de grande importância para a saúde (KINOSHITA Y, et al., 2018; PORTER KM, et al., 2021).

Demência

O uso indiscriminado de IBP's pode estar associado a um risco aumentado de demência. Kinoshita Y, et al. (2018) sugerem, com base em estudos retrospectivos na Alemanha, que esses fármacos podem atravessar a barreira hematoencefálica e causar acúmulo de peptídeo beta-amilóide, implicado na doença de Alzheimer. Isso pode ocorrer por inibição da degradação do peptídeo ou pela interferência nas bombas de prótons das células fagocitárias do sistema nervoso, a Microglia. No entanto, um estudo prospectivo de base populacional não encontrou associação entre o uso de IBP's e o risco de demência, mesmo com alta exposição, sugerindo que não há necessidade de evitar esses medicamentos por esse motivo (ARAÚJO LS, et al., 2021).

Hipomagnesemia

Outro micronutriente que pode ser alterado devido ao uso crônico de IBP's é o magnésio. Esta substância é importante para a regulação neuromuscular e para várias atividades enzimáticas, é absorvida no intestino delgado e excretada na urina. Portanto, a diarreia crônica é um fator de risco para hipomagnesemia e os pacientes afetados podem apresentar câibras musculares, convulsões ou anorexia. A administração crônica de IBP's também foi relatado como causador de hipomagnesemia, possivelmente através da diminuição da absorção de magnésio no intestino delgado. Vale ressaltar que uns dos possíveis mecanismo responsáveis por esse efeito é a alteração induzida por IBP's no microambiente do intestino especialmente pH intraluminal, podendo alterar a atividade dos transportadores intestinais de magnésio (KINOSHITA Y, et al., 2018).

Em 2011, o FDA (Food and Drug Administration) alertou sobre o uso prolongado dos IBP's e a hipomagnesemia, recomendando a dosagem dos níveis plasmáticos de magnésio em pacientes que farão tratamento prolongado e que utilizam digoxina ou outros diuréticos. Além dos riscos do uso concomitante de diuréticos para idades avançadas, pode haver, ainda, risco aumentado de hipomagnesemia em indivíduos portadores de insuficiência renal crônica (ARAÚJO LS, et al., 2021; PIMENTA LR, et al., 2016).

Insuficiência renal

A Nefrite Intersticial Aguda (NIA) é uma importante causa de lesão renal aguda principalmente em pacientes hospitalizados. Foi relatado um estudo em que NIA pode ocorrer em paciente tratados com IBP's, possivelmente devido a uma reação alérgica ao fármaco, embora o mecanismo pelo qual isso ocorra não esteja totalmente elucidado, mas considera-se que ao inibir as bombas de prótons gástricas, ocorre também a inibição da bomba de prótons tubular renal. Sabe-se, ainda, que os IBP's são considerados uma das causas mais comuns de NIA induzida por medicamentos (ARAÚJO LS, et al., 2021; PIMENTA LR, et al., 2016).

Estes dados estão de acordo com um estudo relatado por Kinoshita Y, et al. (2018) com 133 pacientes com NIA comprovada por biópsia no período entre 1993 a 2011. As principais causas de NIA foram por medicamentos (70%), doenças autoimunes (20%) e infecções (4%). Com relação às classes medicamentosas envolvidas no desenvolvimento de NIA, destaca-se os antibióticos com 49%, IBP's com

14% e os AINEs com 11%. Vale mencionar que os três principais fármacos causadores foram omeprazol (12%), amoxicilina (8%) e ciprofloxacina (8%).

Infecção por *Salmonella*, *Campylobacter* e *Clostridium difficile*

Também foi constatado que o uso de IBP's podem causar alterações na microbiota intestinal e, portanto, aumentar a taxa de infecções por patógenos entéricos, como a infecção por *Clostridium difficile*, *Salmonella Enteritidis*, *Salmonella paratyphi*, *Campylobacter* (YOZGAT A, et al., 2021). Alguns estudos sugeriram que ao suprimir acidez estomacal ocorre redução da proteção contra bactérias, uma vez que um baixo pH é considerado bactericida para diversas bactérias entéricas (ARAÚJO LS, et al., 2021; PIMENTA LR, et al., 2016; KINOSHITA Y, et al., 2018).

A enterite por *C. difficile* é um problema crescente, especialmente em alguns países como o Japão por causa da crescente população de cepas resistentes aos antibióticos. Porém, vários estudos examinaram o risco de enterite por *C. difficile* em pacientes tratados com IBP's e descobriram que a administração a longo prazo pode ser responsável pela ocorrência da infecção (ARAÚJO LS, et al., 2021; BAVISHI C e DUPONT HL, 2011).

COVID-19

Estudos mostraram que pessoas que utilizaram os IBP's, como idosos e indivíduos com doenças comórbidas, estão mais propensos a desenvolver covid-19 por estar com baixa imunidade. Devido ao uso prolongado dos IBP's desenvolve-se distúrbios de absorção de vitaminas e minerais por neutralizar o ácido gástrico que atua no processo digestivo das mesmas, os IBP's também podem causar distúrbios na microbiota intestinal a qual pode afetar diretamente a resposta imunológica dessas pessoas (YOZGAT A, et al., 2021).

Segundo Yozgat A, et al. (2021) descreveram que o nível de pH normal é de 3 ou menos em um estômago saudável. Apesar desse ambiente ácido prejudicar a infectividade do SARS CoV-1, vírus responsável pela síndrome respiratória aguda grave, o pH mais alto resultante do uso de IBP's não inativa o vírus. O SARS-CoV-2 pode entrar no corpo através do trato gastrointestinal (TGI) através do receptor da enzima conversora de angiotensina 2, que é amplamente expresso no TGI. Isso ajuda o vírus a se propagar facilmente para fora do TGI e causar inflamação em outros sistemas.

Entretanto, o que podemos concluir que os IBP's aumentam a chance da infecção do vírus por suas consequências do uso irracional, levando o usuário a diminuição da sua imunidade por não está absorvendo nutrientes precisos para sua saúde e alterando o funcionamento fisiológico da microbiota intestinal devido ao uso prolongado dos IBP's. E, por isso, pessoas hospitalizadas e idosos devem ser avaliadas com muito cuidado, pois já possuem esses problemas (YOZGAT A, et al., 2021).

IBP's e Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)

Estudos mostram que há um risco aumentado em pacientes com DM2 que utilizam IBP's a longo prazo. Dados do corte longitudinal de pacientes com diabetes da amostra em Taiwan que foram feitos com 1.200.000 pacientes recém diagnosticados com DM2, totalizando 1,58 milhões de pacientes inscritos entre 2000 e 2013. Os critérios elegeram 398.885 pacientes. Destes 44.431 utilizaram IBP's durante 5 anos e foram acompanhados, estes sofreram fratura de quadril em comparação com 1,02% do grupo que não fazia uso dos IBP's. De acordo com Ribeiro RM, et al. (2022), o uso concomitante de tiazolidinediona (TZD) e IBP's aumentam o risco de fraturas ósseas em idosos.

IBP's e Doença Hepática

Estudos demonstraram ocorrência de fragilidade óssea em decorrência da debilitação após um quadro de cirrose hepática. Diante disso, um estudo de caso controle buscou-se investigar a associação dos IBP's e o desenvolvimento de fraturas mediante a observação dos dados dos pacientes com cirrose hepática atendidos entre 2010 e 2019 na Alemanha. De acordo com Ribeiro RM, et al. (2022), durante o processo de avaliação os resultados evidenciaram que o uso de IBP's foi mais acentuado em pacientes com fratura e que

98% das prescrições eram pantoprazol ou omeprazol. Ressaltou-se associação dose dependente entre o uso de IBP's e risco de fratura em pacientes com cirrose hepática.

Determinação das interações medicamentosas com os IBP's

Durante o levantamento de dados, foi possível descrever algumas interações medicamentosas entre os IBP's e alguns fármacos de importância clínica. O FDA fez um alerta sobre os perigos da associação entre o fármaco clopidogrel com os IBP's, como o omeprazol. O clopidogrel age inibindo a agregação das plaquetas do sangue e é utilizado em inúmeras situações cardiológicas, como, após a realização de angioplastias coronarianas. Este fármaco pode causar irritação gástrica e além disso, costuma ser usado em associação com o ácido acetilsalicílico, causador de gastrite ou úlcera medicamentosa. Alguns estudos demonstraram que quando usados conjuntamente, os IBP's levam a uma redução na conversão de clopidogrel em sua forma ativa, diminuindo assim sua eficácia terapêutica. Este fato poderia facilitar a ocorrência de coágulos nas artérias coronárias, causando angina do peito, infarto do miocárdio ou até a morte do paciente (PIMENTA LR, et al., 2016; BOARDMAN HF e HEELEY G, 2015).

Além de interagir com o clopidogrel, os IBP's possuem interações medicamentosas com atazanavir, cetoconazol e itraconazol. Os IBP's diminuem os níveis séricos do inibidor de protease do atazanavir quando usados em associação, uma interação provavelmente causada devido à diminuição da absorção em consequência do aumento do pH gástrico, esta combinação é contraindicada com pantoprazol, omeprazol e esomeprazol. Os IBP's têm potencial de alterar a absorção de outros medicamentos com biodisponibilidade dependente do pH gástrico (cetoconazol e itraconazol) (PIMENTA LR, et al., 2016; BOARDMAN HF e HEELEY G, 2015). Em contrapartida, foi relatado aumento na absorção dos bloqueadores dos canais como o nifedipino e dos digitálicos (digoxina). Em adição, a utilização simultânea com furosemida pode causar hipomagnesemia (ARAÚJO LS, et al., 2021; PIMENTA LR, et al., 2016; KINOSHITA Y, et al., 2018).

A biotransformação hepática da varfarina, fenitoína e diazepam podem ser inibidos pelo uso do omeprazol, causando um aumento dos níveis séricos desses fármacos. Vale ressaltar que os IBP's são metabolizados pelas enzimas hepáticas do citocromo P450 especialmente as CYP2C19 e CYP3A4, a exposição pode ser influenciada por inibidores e indutores dessas enzimas causando interações (GONZAGA CE, et al., 2021). No **Quadro 2** estão ilustradas as principais interações entre os IBP's e alguns fármacos.

Quadro 1 - Determinação das principais interações entre a classe dos IBP's e fármacos, citadas na literatura.

Autor/Ano	Fármacos	Efeitos Farmacológicos
Pimenta LR, et al. (2016); Boardman HF e Heeley G (2015)	Clopidogrel	↓ Atividade Antiagregante plaquetário
Araújo LS, et al. (2021); Pimenta LR, et al. (2016); Kinoshita Y, et al. (2018)	Furosemida	Hipomagnesemia
Pimanta LR, et al. (2016); Boardman HF e Heeley G (2015)	Nifedipino	↑ Absorção
Pimenta LR, et al. (2016); Boardman HF e Heeley G (2015)	Digoxina	↑ Absorção
Pimenta LR, et al. (2016); Boardman HF e Heeley G (2015)	Cetoconazol/itraconazol	↓ Absorção
Pimenta LR, et al. (2016); Boardman HF e Heeley G (2015)	Atazanavir	↓ Níveis séricos
Gonzaga CE, et al. (2021)	Varfarina, fenitoína e diazepam	↑ Níveis séricos devido inibição da CYP
Ribeiro RM, et al. (2022)	Tiazolidinediona	↑ Níveis séricos ↑ Absorção

Fonte: Grisólia DPA, et al., 2025.

IBP's e Alimentos

A ingestão de alimentos também influencia nos parâmetros farmacocinéticos dos IBP's, de acordo com Ochoa D, et al. (2020), para ser mais eficaz, recomenda-se administrar IBP's em jejum, estudos mostram

que os alimentos dificultam a absorção em uma média de 3 a 4 h. É importante ressaltar que os IBP's devem ser administrados em jejum ou antes das principais refeições, pois assim há uma colaboração para que a bomba de prótons tenha ação ao máximo quando o fármaco estiver disponível no plasma, portanto os IBP's podem afetar a farmacodinâmica e a farmacocinética devido os alimentos aumentarem a variabilidade da concentração máxima e retardar a absorção (OCHOA D, *et al.*, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com a literatura o omeprazol e pantoprazol são os IBPs mais usados indiscriminadamente para sintomas dispépticos. O uso prolongado pode alterar o pH do estômago, tornando assim, um ambiente mais ácido, resultando em problemas como distúrbios na absorção de vitaminas e minerais, infecções gastrointestinais, aumento do risco de fraturas osteoporóticas e insuficiências renais. Adultos, especialmente idosos, são os mais afetados. Além dos efeitos adversos, esses medicamentos podem interagir com outros medicamentos e alimentos, exigindo precaução. Portanto, é essencial que a prescrição médica seja feita com cautela e que os usuários recebam orientações sobre os riscos do uso prolongado para minimizar efeitos adversos.

REFERÊNCIAS

1. ARAI EA, GALLERANI SC. Uso crônico de fármacos inibidores da bomba de prótons: Eficácia clínica e efeitos adversos. Monografia (Especialização em farmacologia) - Centro Universitário Filadélfia, Londrina, 2011; 61p.
2. ARAÚJO LS, et al. Inibidores de Bomba de Prótons: vantagens e desvantagens do uso prolongado, Revista Eletrônica Acervo Científico, 2021; 34: e8662.
3. BARBOSA YV, et al. Uso prolongado e inadequado dos inibidores da bomba de prótons e seus efeitos na saúde dos idosos, Revista do Congresso Internacional de Envelhecimento Humano, 2020; 10(4): 4-8.
4. BAVISHI C, DUPONT HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection, Aliment Pharmacol Ther, 2011; 34(11-12): 1269-1281.
5. BRAGA PM, *et al.* Inibidores da bomba de prótons: Revisão e análise farmacoeconômica, Saúde (Santa Maria), 2012; 37(2): 19-32.
6. BETIOLO PC. Inibidores da bomba de prótons: Uma revisão dos riscos do uso por longo prazo e o padrão de dispensação em uma farmácia municipal no sul do Brasil, Repositório institucional, 2019; 19(4): 4-30.
7. BOARDMAN HF, HEELEY G. The role of the pharmacist in the selection and use of over-the-counter proton-pump inhibitor, international journal of clinical pharmacy, 2015; 37(5): 709-716.
8. GONZAGA CE, et al. Prevalence of self-medication for dyspeptic symptoms in primary care: a Brazilian survey, Arquivos de Gastroenterologia, 2021; 58(3): 364-369.
9. IVO ED. Uso de inibidores de bomba de prótons entre estudantes de medicina de uma instituição de ensino superior de Maringá-PR e as consequências à curto e longo prazo, Brazilian Journal Of Development, 2021; 7(9): 2-15.
10. KINOSHITA Y, et al. Advantages and disadvantages of long-term proton pump inhibitor use, Journal Neurogastroenterology and Motility, 2018; 24(2): 182-196.
11. MELO IO, et al. Inibidores da bomba de prótons e carcinogênese: uma revisão da literatura, Revista Médica (São Paulo), 2021; 100(5): 2-7.
12. MORRIS N, NIGHOT M. Understanding the health risks and emerging concerns associated with the use of long-term próton pum inhibitors, Bulletin of the National Research Centre, 2023; 47(134): 1-13.
13. MORSCHER CF. Uso de inibidores da bomba de prótons na progressão da doença renal crônica: um estudo retrospectivo, Instituto de Saúde Coletiva Repositório Institucional, 2019; 4(9): 15-43.
14. OCHOA D, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of omeprazole, pantoprazole and rabeprazol, BMC Pharmacology and Toxicology, 2020; 21(1): 14-141.
15. PORTER KM, et al. Associations of atrophic gastritis and proton-pump inhibitor drug use with vitamin B-12 status, and the impact of fortified foods, in older adults, The American Journal of Clinical Nutrition, 2021; 114(4): 1286-1294.

16. PIMENTA LR, et al. Uso indiscriminado de Omeprazol em idosos e a importância da atenção Farmacêutica, *Revista eletrônica de trabalhos acadêmicos*, 2016; 1(3): 304-317.
17. RIBEIRO RM, et al. Inibidores de bomba de prótons aumenta o risco de fratura óssea em pacientes com comorbidades: uma revisão, *Research, Society and Development*, 2022; 11(15): 6-13.
18. ROBINSON M, HORN J. *Clinical Pharmacology of Proton Pump Inhibitors*, *Drugs*, 2012; 63: 2739-2754.
19. SALGADO AL, et al. Uso indiscriminado da bomba de prótons em prescrições de medicamentos de uso contínuo, *Brazilian Journal Of Health Review*, 2019; 2(6): 5883-5897.
20. SERAFIM LC, et al. A review of the role of flavonoids in peptic ulcer, *Molecules*, 2020; 25(22): 5431.
21. SOUZA IF, et al. Qualitative Analysis of anatomopathological changes of gastric mucosa due to long term therapy with proton pump inhibitors: experimental studies x clinical studies. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, 2013; 26(4): 328- 334.
22. YOZGAT A, et al. Long-term proton pump inhibitor use is a risk factor for mortality in patients hospitalized for COVID-19, *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2021; 51(3): 1675-1681.