

USO PROLONGADO E INADEQUADO DOS INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS E SEUS EFEITOS NA SAÚDE DOS IDOSOS

Yasmim Vilarim Barbosa¹
Janiely Brenda de Souza Almeida²
Fábio Emanuel Pachú Cavalcante³
Vanda Lúcia dos Santos⁴

RESUMO

A terceira idade está atrelada ao uso de inúmeros medicamentos destinados ao tratamento das mais variadas patologias. Diante disso, os inibidores da bomba de prótons (IBPs), configuram-se como a classe medicamentosa mais utilizada pelos idosos atualmente, porém, o uso exacerbado deles em muitos casos acarreta efeitos adversos e até mesmo declínio cognitivo nos idosos. Foi realizada uma revisão bibliográfica baseada nas publicações indexadas nas bases SciELO, PubMed e Google Acadêmico, com base nas produções científicas que comprovassem o impacto do uso indiscriminado e prolongado dos IBPs à saúde do idoso. Foram analisadas 26 publicações. De acordo com a análise dos artigos, segundo os autores, os IBPs são prescritos em toda a abrangência do cuidado ao paciente, porém, em cerca de 40% dos casos em que os idosos fazem uso dessas medicações, não existem evidências da real necessidade da utilização dos mesmos, além de que, em cerca de 40% a 60% de prescrições dessa classe de fármacos, o risco do surgimento de danos à saúde dos idosos é aumentado, e em cerca de 60% dos casos, surge o vício a medicação. Diante disso, é notório que os IBPs se configuram como uma classe de fármacos vastamente utilizada pelos idosos, muitas vezes sem a devida orientação, apresentando-se como um problema de saúde pública, pois pode mascarar determinados sintomas e até causar doenças. Assim, esse cenário torna-se uma área de atuação do profissional farmacêutico, na orientação em saúde e no acompanhamento das prescrições dos pacientes.

Palavras-chave: Inibidores da bomba de prótons, Uso inadequado de medicamentos, Terceira idade.

INTRODUÇÃO

A população brasileira transita em torno de um processo de envelhecimento, que resulta no uso excessivo de medicamentos pelos idosos por conta do surgimento de diversas doenças nessa fase da vida. O uso de grandes quantidades de medicamentos, em muitos casos, acarreta efeitos indesejáveis, como por exemplo, o surgimento de reações adversas (como problemas gástricos) e até mesmo o declínio cognitivo dos idosos (ALMEIDA, et al 2017).

¹ Graduanda do Curso de **Farmácia** da Universidade Estadual da Paraíba - UEPB, yasmimvilarim.b@gmail.com;

² Graduanda do Curso de **Farmácia** da Universidade Estadual da Paraíba - UEPB, janielybrenda@outlook.com;

³ Graduando do Curso de **Farmácia** da Universidade Estadual da Paraíba - UEPB, fabiocavalcante221@gmail.com;

⁴ Doutora do Curso de **Farmácia** da Universidade Estadual da Paraíba - UEPB, vandaluciasantos16@gmail.com;

Dentre os medicamentos mais utilizados pelos idosos, está a classe dos inibidores da bomba de prótons (IBPs), presente no mercado desde a década de 1980, fazendo parte da terapia de doenças atreladas a acidez e também para prevenção e tratamento de úlceras gástricas (SOUSA, et al 2017).

Dentre os IBPs tem-se o Omeprazol, que consiste no primeiro medicamento da classe a ser sintetizado, presente em cerca de 80% das prescrições medicamentosas em todo o mundo (LIMA, et al 2018). Estes fármacos apresentam poucos efeitos colaterais, porém, há indícios que o uso contínuo e indiscriminado dos IBPs pode ocasionar quadros mais sérios, como infecções bacterianas, câncer gástrico, fraturas ósseas, além de promover má absorção da vitamina B12 e de outros nutrientes que são essenciais para a manutenção das funções vitais, podendo levar a declínio cognitivo dos pacientes, gerando por exemplo, casos de demência (MORSCHER, et al 2018; SOUSA, et al 2017).

Desse modo, a utilização contínua e indiscriminada do IBPs, muitas vezes apenas pelo vício do paciente pelo medicamento e também os riscos associados ao uso abusivo dos mesmos, tornam o uso desses medicamentos um problema alarmante de saúde pública, já que os representantes dessa classe de medicamentos são obtidos sem a necessidade de prescrição médica e muitas vezes prescritos por médicos sem a devida necessidade (LUNA, 2014). Assim, torna-se visível os riscos associados ao uso indiscriminado dos inibidores da bomba de prótons e a necessidade da atuação do farmacêutico no acompanhamento do paciente idoso em busca de alternativas acerca do uso dessa classe medicamentosa, para evitar o surgimento de riscos associados ao seu uso que possam comprometer a longo prazo, a qualidade de vida dos idosos. Com isso, o presente trabalho tem como objetivo identificar a prevalência e o uso indiscriminado dos inibidores da bomba de prótons pelos idosos e os possíveis riscos que eles podem causar na saúde dos mesmos.

METODOLOGIA

Foi realizado uma revisão bibliográfica, como resultado das informações encontradas em artigos, teses e dissertações indexados nas bases SciELO, PubMed e Google Acadêmico. A questão norteadora da pesquisa foi a análise de produções científicas que comprovasse o impacto do uso indiscriminado e prolongado dos inibidores da bomba de prótons (IBPs) à saúde do idoso. Para isso, utilizou-se os descritores “uso inadequado de medicamentos” “inibidores da bomba de prótons” e sua associação com a “terceira idade” nos idiomas

português e inglês. Foi adotado como critério de inclusão de publicações as que abordassem a relação entre o uso indiscriminado e prolongado dos IBPS e seus efeitos na terceira idade publicados nos últimos 10 anos. Dessa forma, foram analisados um total de 26 publicações, sendo 14 artigos de produção nacional e 12 artigos de produção internacional.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) consistem em uma classe de fármacos que promove a inibição da enzima H^+/K^+ -ATPase, responsável pela secreção de ácido clorídrico no lúmen estomacal. Desse modo, estes fármacos promovem o bloqueio da secreção ácida no estômago e, por esse motivo, são vastamente utilizados pela população (MORSCHER, et al 2018).

Os IBPs estão presentes no mercado desde 1980 e inovaram o tratamento de doenças crônicas e agudas que se relacionam com a secreção ácida, já que estes tem a capacidade de associar aspectos relacionados a alta eficácia, mas com baixa toxicidade, apresentando-se, como campeão de vendas em muitos países (CASTELO, 2016; HIPÓLITO, 2014). Dentre os medicamentos que compõem essa classe têm-se o Omeprazol, o Lansoprazol, o Rabeprazol, o Pantoprazol e o Esomeprazol (SANTOS, 2017).

Segundo Lima et al (2014), nos Estados Unidos, os inibidores da bomba de prótons estão presentes em cerca de 100 milhões de receitas médicas e arrecadaram aproximadamente 13,9 bilhões de dólares em vendas em 2010, configurando-se como a terceira classe de medicamentos mais vendida no país, ficando atrás apenas dos antipsicóticos e das estatinas.

Conforme pesquisa realizada por Braga et al (2014), no período de maio a agosto de 2013, no município de Água Doce – SC, de 1.321 consultas médicas realizadas na unidade de saúde da região, 109 dos pacientes apresentaram a prescrição de receita contendo IBP em caráter contínuo, na qual, as mulheres representaram 73,4% dessas prescrições (n= 80).

De acordo com Gray et al (2019), os IBPs são prescritos em toda a abrangência do cuidado ao paciente, desde a atenção primária até em casos de internações, porém, em cerca de 40% dos casos em que os idosos fazem uso dessas medicações, não existem comprovações da real necessidade da utilização dos mesmos pelos pacientes. Ademais, segundo Min Li et al (2019), em cerca de 40% a 60% de prescrições dessa classe de fármacos, o risco do surgimento de danos à saúde dos idosos é aumentado, e em cerca de 60% dos casos, surge o vício a medicação.

Apesar da comercialização dessa classe de medicamento ser regulamentada pela ANVISA como item de venda sob prescrição, o uso dos IBPs configura-se ainda como um grande problema no Brasil, visto que a automedicação é vastamente presente no país, e muitos idosos fazem o uso desses medicamentos sem a devida orientação de profissionais de saúde, para o tratamento de manifestações digestivas ou para prevenir o surgimento de sintomas, principalmente derivados da utilização de polifarmácia, ficando suscetíveis a problemas mais sérios de saúde (PIMENTA, et al 2016; SALGADO, et al 2019).

Confirmando isso, em pesquisa realizada por Santos et al (2017), com o objetivo de quantificar a venda de Omeprazol em farmácias comunitárias no município de Paracatu - MG, observou-se que em um mês, 96 unidades do medicamento foram vendidos, dos quais 44,8% foram vendidos com prescrição médica e 55,2% sem a prescrição médica, evidenciando como a automedicação ainda é vastamente presente no país.

Em pesquisa realizada por Volkelatou et al (2019), no departamento de emergência do General and Oncological Hospital of Kifissia, com 758 pacientes recebidos na enfermaria com mais de 65 anos, no período entre 2015 e 2018, observou-se que desse total, 232 pacientes (30,6%) estavam recebendo IBPs, dos quais 37 pacientes (4,9%) receberam o tratamento com correta indicação e 195 pacientes (25,7%) estavam recebendo IBPs sem indicação adequada, demonstrando o uso da medicação sem a devida necessidade.

Estudo realizado por Mendes (2014), caracterizando o uso do Omeprazol no município de Cajuri – MG, demonstrou que a população idosa com mais de 60 anos, é a que mais faz uso do medicamento, cerca de 46,4%, e as principais explicações dadas para esse uso, relacionam-se ao estilo de vida dos pacientes, incluindo, alimentação inadequada, estresse, falta de atividade física e o uso de substâncias nocivas a mucosa gástrica, tudo atrelado a falta de educação em saúde, predispondo os pacientes ao uso do medicamento de forma inadequada e muitas vezes sem necessidade.

Por conta do uso prolongado e indiscriminado dos IBPs a literatura descreve diversos riscos associados ao consumo exacerbado dos mesmos, onde relata-se por exemplo, interações medicamentosas, riscos de aumento de fraturas ósseas, maior suscetibilidade a infecções bacterianas, o risco do surgimento de demência senil e de câncer gástrico (GRAY, 2019; CARDONA-OSPINA, et al 2016).

Inquietações quanto o uso dos IBPs, encontram-se por exemplo, no que diz respeito ao uso do Omeprazol concomitantemente com o clopidogrel, agente antiplaquetário que necessita de ativação pelo sistema enzimático CYP2C19. Nessa situação, o IBP age inibindo

essa isoenzima, reduzindo então o efeito antiplaquetário do clopidogrel (CARDONA-OSPINA, et al 2016). Nesse seguimento, de acordo com Jaynes et al (2018), em uma pesquisa realizada por Gilard em 2009, com 105 pacientes submetidos a angioplastia de alto risco, nos pacientes que utilizaram IBP e o clopidogrel, a reatividade plaquetária foi 25% maior do que em pacientes que não utilizaram terapia concomitante de IBP.

Em outra pesquisa publicada por AlMutairi et al (2018) realizada entre 2013 e 2014 na Irlanda, com 677 pacientes com idade igual ou superior a 40 anos, cerca de 27,9% (n=189) utilizavam IBPs, onde 53,4% (n=101) eram mulheres. Porém, apenas 43,9% desses pacientes possuíam indicação para o uso dos IBPs, além do fato que 13,2% deles utilizavam agentes antiplaquetários ao mesmo tempo, evidenciando o potencial risco que pode ocorrer com essa associação. Com isso, vale pontuar que Braz et al (2018) afirmam que de acordo com a FDA o recomendado é que se administre o pantoprazol sempre que possível ao invés do omeprazol em pacientes que já fazem uso de clopidogrel.

Outro problema associado ao uso de IBPs na saúde dos idosos, refere-se ao potencial aumento no risco de desenvolvimento de fraturas ósseas. Com isso, duas hipóteses surgiram na tentativa de explicar essa associação, na qual a primeira sugere que o aumento do pH gástrico causado pela hipocloridria, poderia intervir na absorção dos sais de cálcio, causando um hiperparatireoidismo secundário com subsequente reabsorção óssea para manter os níveis de cálcio; enquanto que a segunda hipótese afirma que também é provável que ocorra uma interrupção no remodelamento ósseo, por conta da inibição de uma bomba de prótons presente nos osteoclastos, causando fragilidade óssea (BRISEBOIS, et al 2018).

Assim, de acordo com Cardona-Ospina et al (2016), em uma pesquisa baseando-se nos dados do Manitoba Bone Mineral Density Database no ano de 2010, ao comparar pacientes que utilizavam IBPs e os que não utilizavam, apresentaram sutis aumentos no risco geral de fraturas, e risco menor de fraturas na coluna vertebral, além de significativo aumento de fraturas no quadril em pacientes com uso em curto prazo de IBP, com risco relativo (RR) de 1,24. Enquanto que Brisebois et al (2018), afirmam que em pesquisa realizada por Zhou et al, em 2016, o risco de fraturas gerais aumentou (RR 1,33) e o de fraturas da coluna também (RR: 1,58) e, em relação as fraturas de quadril o risco relativo (RR) foi de 1,26.

Estudos também relatam uma possível suscetibilidade de pacientes que fazem uso de IBPs a desenvolver infecções bacterianas, como infecções por *Clostridium difficile*, pois certos estudos sugerem a relação do uso de IBPs como potencial causador de infecções por essa bactéria (MAES, et al 2017). De acordo com Xavier et al (2018) em um estudo realizado

por Freedberg et al, em 2015, com voluntários saudáveis, depois de 4-8 semanas utilizando doses elevadas de IBP, constatou-se elevação na taxa bacteriana associada a *C. difficile* nas fezes dos pacientes. Porém, Brisebois et al (2018) mostram que em uma revisão sistemática realizada por Tleyjeh et al, em 2012, baseado em 37 estudos de caso-controle e 14 estudos de coorte, o risco relativo para infecção por *C. difficile* foi de 1,51 e segundo ele os indícios de seu estudo foram classificados como de baixa qualidade. Assim, os dados e evidências nesse caso ainda são inconclusivos, sendo necessário a realização de mais estudos para comprovar essa associação entre uso de IBPs e desenvolvimento de infecção por *C. difficile*.

No que diz respeito a demência senil, isso deve-se principalmente, ao fato dos IBPs apresentarem a capacidade de suprimir de forma prolongada a secreção ácida no estômago e, com isso, acabar promovendo uma diminuição da absorção da vitamina B12, que é responsável por manter em pleno funcionamento o sistema nervoso, podendo ocasionar um declínio cognitivo do paciente, acarretando casos de demência. Além do fato que alguns estudos citam que os IBPs apresentam certa capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, ampliando a quantidade de β -amiloide no cérebro, que é um potencial marcador neurodegenerativo, associando isto ao surgimento da doença de Alzheimer (SOUSA, et al 2017).

Viegas et al (2017), mostram que uma pesquisa realizada com a maior seguradora de saúde alemã, a *Allgemeine Ortskrankenkassen*, de 2004 a 2011, com 73.679 idosos com idade igual ou superior a 75 anos, dos que receberam o IBP de forma regular, um total de 2.950 exibiram alta incidência de desenvolvimento de demência em comparação com os pacientes que não receberam medicação com IBP ($n=70.729$).

Em concordância com esses dados, Haenisch et al (2015), apresentaram que o German Study on Aging, Cognition and Dementia in Primary Care Patients, realizado com cerca de 3.327 idosos com idade igual ou maior que 75 anos, em um período de 18 meses, atendidos na atenção primária, analisou-se que desse total, 431 pacientes apresentaram quadros de demência e 260 doença de Alzheimer, demonstrando a associação do uso contínuo dos IBPs e o risco de causar demência.

De acordo com Novotny et al (2019), utilizando dados obtidos no Taiwan's National Health Insurance Research, no período entre 2000 e 2003, de um total de 15.726 pacientes com mais de 40 anos de idade, os em uso de IBP ($n = 7.863$) apresentaram risco mais acentuado de desenvolver demência do que os que não receberam a medicação ($n=7.863$). Além disso, os autores inferiram que o risco de demência em pacientes com IBPs foi

aumentado por comorbidades como depressão (2,73; IC: 95%), hiperlipidemia (1,81; IC: 95%), cardiopatia isquêmica (1,55; IC: 95%) e hipertensão (1,54; IC: 95%).

Em contrapartida, em um estudo realizado por Gray et al (2019), não foi identificada de modo significativo associação entre o uso dos IBPs e o aumento do risco de surgimento de demência nos idosos, pois, para os pacientes extremamente expostos a esses medicamentos o risco de desenvolvimento de demência foi pequeno ($p = 0,66$), comparado aos que não faziam uso dos IBPs. Assim, ainda há certa inconsistência da real associação do uso cumulativo de IBPs e o surgimento da demência em idosos.

Segundo Min Li et al (2019), alguns estudos evidenciam que o uso dos IBPs pode afetar de certo modo a cognição dos pacientes, porém, outros indicam que não existe essa relação. Confirmando isso, os autores citam um estudo de caso-controle realizado por Booker et al (2015) com 23912 pacientes em uma clínica na Alemanha, que apresentou uma redução considerável ($P=0,0008$) no risco do surgimento de demência através do uso de IBPs. Assim, acaba mostrando que existe uma certa incerteza no real risco do uso dos inibidores da bomba de prótons e o surgimento de demência.

Por fim, o uso exacerbado de IBPs também está atrelado ao possível surgimento de câncer gástrico e/ou tumores carcinoides. Nesse sentido, uma hipótese afirma que o aumento do pH gástrico promovido pelo IBP, causa uma hipergastrinemia, que promove hiperplasia das células do tipo enterocromafina gástrica (ECL), que está atrelada ao surgimento de tumores carcinoides (CARDONA-OSPINA, et al 2016). Com isso, de acordo com Cheung et al (2019), em 16 estudos de uma revisão sistemática elaborada por Lundell e cols. (2015), com 1920 pacientes em uso contínuo de IBPs (>3 anos), os níveis de gastrina aumentaram de uma a três vezes o limite superior do normal. Em concordância com isso, segundo Souza, et al (2013) em uma pesquisa desenvolvida por Rindi et al (2005), com pacientes em tratamento de refluxo gastroesofágico, com uso contínuo de IBPs, onde 43 utilizaram rabeprazol 20mg, 44 rabeprazol 10mg e 36 omeprazol 20mg, houve uma ligação entre a hipergastrinemia e a hiperplasia das ECL's, porém não foi relatado desenvolvimento de displasia ou câncer. Porém, segundo esses mesmos autores, em estudo desenvolvido por Hage et al (2003) com 16 pacientes com síndrome de Zollinger Ellison, que utilizaram omeprazol de modo contínuo durante 8 anos, surgiu proliferação das ECL e desenvolvimento de tumores carcinoides. Assim, existe a necessidade de mais estudos que comprovem essa associação.

Desse modo, torna-se visível que o uso de medicamentos de forma inadequada, configura-se como um problema de saúde pública, pois pode mascarar determinados

sintomas, causar doenças, ou até mesmo agravá-las (PIMENTA, et al 2016). Assim, o uso inadequado e irresponsável de medicamentos configura-se como uma área de atuação do profissional farmacêutico, na orientação em saúde e no acompanhamento das prescrições dos pacientes, pois, segundo Messias (2015), a atuação do profissional farmacêutico nesse contexto é essencial para reduzir os efeitos adversos causados pelo uso inadequado e irracional dos medicamentos, porque, o uso correto não está atrelado apenas a uma boa prescrição médica, mas sim de um bom acompanhamento farmacêutico desde a dispensação até a avaliação da efetividade, da necessidade e da segurança do tratamento medicamentoso.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante disso, torna-se visível que os inibidores da bomba de prótons configuram-se como uma classe de fármacos vastamente utilizada mundialmente pelos idosos, muitas vezes sem a devida orientação, para o tratamento de sintomas gástricos ou até mesmo para evitar o surgimento desses sintomas. Porém, este uso prolongado e indiscriminado pode ocasionar malefícios, como possivelmente o surgimento da demência senil, relatada em alguns artigos como associada ao uso cumulativo dos IBPs. Torna-se assim, de extrema importância a atuação dos profissionais de saúde acerca dessa situação para evitar que o uso indiscriminado dos inibidores da bomba de prótons venha a causar males na vida dos idosos. Ademais, é de importância também a realização de mais pesquisas que realmente comprovem a associação do uso prolongado e cumulativo dos IBPs e o risco do surgimento de demência e dos outros males associados a seu uso, para que se tenha informações comprovadas acerca dos efeitos causados pela medicação e a busca por alternativas ao uso dela, garantindo ao paciente idoso uma boa qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, N. A.; REINERS, A. A. O.; AZEVEDO, R. C. S.; et al. **Prevalência e fatores associados à polifarmácia entre os idosos residentes na comunidade.** Rev. Bras. Geriatr. Gerontol., Rio de Janeiro, 2017; 20(1): 143-153.
- ALMUTAIRI, H.; O'DWYER, M.; MCCARRON, M.; et al. **The use of proton pump inhibitors among older adults with intellectual disability: A cross sectional**

- observational study.** Saudi Pharmaceutical Journal, Volume 26, Issue 7, Pages 1012-1021. November, 2018.
- BRAGA, D.C.; BORTOLINI, S. M.; STROHER, C. K.; et al. **Uso crônico de inibidores da bomba de prótons na atenção primária.** GED Gastroenterol endosc. dig.: 33(4): 125-128. 2014.
 - BRAZ, C. L.; FIGUEIREDO, T. P.; BARROSO, S. C. C.; et al. **Medicamentos com atividade sobre o citocromo P450 utilizados por idosos em domicílio.** Revista Médica de Minas Gerais, 2018.
 - BRISEBOIS, S.; MERATI, A.; GILIBERTO, J. P. **Proton pump inhibitors: Review of reported risks and controversies.** Laryngoscope Investig Otolaryngol, 3(6): 457–462. October, 2018.
 - CARDONA-OSPINA, J. A.; MEDINA-MORALES, D. A.; RODRÍGUEZ-MORALES, A. J.; et al. **Evidence Based Medicine Perspective on Long-Term Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors.** Rev Col Gastroenterol vol.31 no.4 Bogotá. Oct. /Dec., 2016.
 - CASTELO, F. A. S. **Inibidores da bomba de prótons: segurança e efeitos a longo prazo.** Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Universidade do Porto, 2016.
 - CHEUNG, K. S.; LEUNG, W. K. **Long-term use of proton-pump inhibitors and risk of gastric cancer: a review of the current evidence.** Therap Adv Gastroenterol, 2019.
 - GRAY, S. L.; PHARMD, M. S.; ROD, L. W.; et al. **Proton Pump Inhibitor Use and Dementia Risk: Prospective Population Based Study.** J Am Geriatr Soc. Author manuscript; available in PMC. February, 2019.
 - HAENISCH, B.; VON HOLT, K.; WIESE, B.; et al. **Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors.** Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2015.
 - HIPÓLITO, P. **Avaliação das prescrições de pacientes que utilizam omeprazol em uma Unidade Básica de Saúde do Sul do Brasil.** Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2014.
 - JAYNES, M.; KUMAR, A. B. **The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review.** Therapeutic Advances in Drug Safety. November, 2018.

- LIMA, A. P. V.; NETO FILHO, M. A. **Efeitos em longo prazo de inibidores da bomba de prótons.** Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research. Vol.5, n.3, pp.45-49, 2014.
- LIMA, J. M.; DAL FABRO, A. L.; FUNAYAMA, A. R. **Uso do omeprazol: estudo descritivo de pacientes idosos de uma Unidade de Saúde da Família (USF) de Ribeirão Preto, SP, Brasil.** Infarma, Ciências Farmacêuticas. 10.14450/2318-9312.v31. e1. a2019.pp46-53, 2018.
- LUNA, F. R. B. **Uso crônico de inibidor de bombas de prótons.** Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2014.
- MAES, M. L.; FIXEN, D. R.; LINNEBUR, S. A. **Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: a review of the evidence.** Sage Journals, 2017.
- MENDES, F. D. M. **Proposta para a diminuição do uso excessivo e inadequado do Omeprazol no município de Cajuri.** Conselho Lafaiete, Minas Gerais, 2014.
- MIN LI; ZHENG LUO; et al. **Proton pump inhibitor use and risk of dementia Systematic review and meta-analysis.** Systematic Review and Meta-Analysis. Medicine, 2019.
- MORSCHEL, C. F.; MAFRA, D.; EDUARDO, J. C. C. **Inibidores da bomba de prótons e sua relação com a doença renal.** J. Bras. Nefrol. vol.40 no.3 São Paulo July/Sept. 2018. Epub July 10, 2018.
- MESSIAS, M. C. F.; **Atenção Farmacêutica No Uso Racional De Medicamentos.** Science in Health, 6(1): 7-14. Jan-abr, 2015.
- NOVOTNY, M.; KLIMOVA, B.; VALIS, M. **PPI Long Term Use: Risk of Neurological Adverse Events?** Frontiers Neurology. January, 2019.
- PIMENTA, L. R. S.; SOARES, R. S.; CASTRO, P. F. S.; et al. **Uso indiscriminado de omeprazol em idosos e a importância da atenção farmacêutica.** Revista Eletrônica de Trabalhos Acadêmicos – Universo/Goiânia ano 1, nº3, 2016.
- SALGADO, A. L.; PALMA, A. L. R.; RAMOS, L. P.; et al. **Uso indiscriminado de inibidores da bomba de prótons em receituários de medicamentos de uso contínuo.** Brazilian Journal of health Review. São Paulo, 2019.
- SANTOS, C. H. M.; SOUZA, N. B. **Uso racional do omeprazol.** Faculdade Atenas, Minas Gerais, 2017.

- SOUSA, A. C.; VERAS, L. B. S.; FERREIRA, S. L. et al. **Inibidores da bomba de prótons – indicativos de potencial neurodegenerativo.** Faculdade Uninassau – Redenção, Teresina- PI, Brasil, 2017.
- SOUZA, I. K. F.; SILVA, A. L.; ARAÚJO, A. J.; et al. **Análise qualitativa das alterações anatomopatológicas na mucosa gástrica decorrentes da terapêutica prolongada com inibidores da bomba de prótons: estudos experimentais x estudos clínicos.** Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva, São Paulo, vol. 26, no. 4, 2013.
- VIEGAS, A.; NABAIS, S. **Associação entre os inibidores da bomba de prótons e o risco de demência.** Revista Portuguesa Medicina Geral. Fam vol.33, no.1. Lisboa, 2017.
- VOLKELATOU, P.; VRETTOS, I.; EMMANOUILIDOU, G.; et al. **Predictors of Inappropriate Proton Pump Inhibitors Use in Elderly Patients.** Current Gerontology and Geriatrics Research, 2019.
- XAVIER S.; MAGALHÃES J.; COTTER J. **Proton Pump Inhibitors: Are They a Real Threat to the Patient?** Portuguese Journal of Gastroenterology, 2018.