



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

**SEGURANÇA E EFETIVIDADE DO USO DE INIBIDORES DA BOMBA DE
PRÓTON EM IDOSOS: UMA *OVERVIEW***

ISABEL OLIVEIRA MELO

JOÃO PESSOA – PB

Novembro – 2021

ISABEL OLIVEIRA MELO

**SEGURANÇA E EFETIVIDADE DO USO DE INIBIDORES DA
BOMBA DE PRÓTON EM IDOSOS: UMA *OVERVIEW***

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do Curso
de Graduação em Farmácia, do Centro
de Ciências da Saúde, da Universidade
Federal da Paraíba, como parte dos
requisitos para obtenção do grau de
Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Dra. Walleri Reis Thorelli

JOÃO PESSOA – PB

2021

**Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e
classificação**

M528s Melo, Isabel Oliveira.

Segurança e efetividade do uso de inibidores da bomba
de próton em idosos : uma overview / Isabel Oliveira
Melo. - João Pessoa, 2021.
67 f.

Orientação: Wáleri Christini Torelli Reis.
TCC (Graduação) - UFPB/CCS.

1. Inibidores da Bomba de Próton. 2. Secreção
gástrica.

3. Crônico. 4. Overview. I. Reis, Wáleri Christini
Torelli. II. Título.

UFPB/CCS

CDU 615.243

ISABEL OLIVEIRA MELO

**SEGURANÇA E EFETIVIDADE DO USO DE INIBIDORES DA
BOMBA DE PRÓTON EM IDOSOS: UMA OVERVIEW**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do Curso
de Graduação em Farmácia, do Centro
de Ciências da Saúde, da Universidade
Federal da Paraíba, como parte dos
requisitos para obtenção do grau de
Bacharel em Farmácia.

Aprovado em de novembro de 2021.



Prof.^a Dr.^a Wáleri Christini Torelli Reis
Orientadora



MSc. Cinthia Caldas Rios
Examinador externo – (DF/UFS)



Prof.^a Dr.^a Thais Teles Souza
Examinador interno – (DCF/UFPB)

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Ivanildo da Silva Melo e Dinairan Maria Oliveira Melo, por todos os ensinamentos que moldaram meu caráter e pelo apoio incondicional.

À meu irmão Isaac Oliveira Melo, por acreditar em mim e por me ajudar em alcançar voos mais altos.

Às minhas sobrinhas Maria Ísis Batista Oliveira e Maria Liz Batista Oliveira), por ter mudado totalmente a minha vida após a chegada de vocês.

Aos meus avós, Valdeci Benevides Oliveira e Leonardo Justino de Oliveira, por todas orações e apoio.

Sem vocês nada seria possível.

Com muito amor, eu vos dedico.

MELO, I. O. SEGURANÇA E EFETIVIDADE DO USO DE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTON EM IDOSOS: UMA OVERVIEW. Trabalho de Conclusão de Curso. Coordenação do Curso de Farmácia, CCS/UFPB, 2021.

RESUMO

Os inibidores da bomba de próton (IBPs) são fármacos indicados para a terapia de doenças relacionadas a hipersecreção gástrica, como dispepsia, úlceras duodenais e não duodenais, doença do refluxo gastroesofágico e erradicação por *H. Pylori*, visto que, suprimem a liberação de ácido gástrico através da inibição da enzima H^{+}/K^{+} -ATPase. Essa classe medicamentosa está entre as mais prescritas mundialmente, e se mostram como drogas amplamente utilizadas pelos idosos na tentativa de mitigar desconfortos alimentares através da supressão de secreção gástrica e elevação do pH estomacal. Os usos dos IBP apresentam poucos efeitos colaterais e boa segurança. Porém, estudos recentes evidenciaram que em uso crônico os IBP vêm se mostrando com um fator de alerta, pois os efeitos adversos, como fraturas ósseas, pneumonia, demência, má absorção de nutrientes, infecções intestinais, e até mesmo declínio cognitivo nos idosos estão aumentando significativamente, afetando qualidade de vida dos idosos. O presente trabalho visa, através de uma *OVERVIEW* Determinar um mapeamento de revisões sistemáticas sobre a segurança e efetividade do uso de Inibidores da Bomba de Próton em idosos. Para isso, foi realizada uma busca abrangente de revisões sistemáticas que abordassem a segurança e efetividade do uso de inibidores da bomba de próton em idosos nas bases de dados *PubMed* e *SciELO*. A estratégia de busca foi definida seguindo as recomendações PRISMA e COCHRANE. As etapas de triagem, elegibilidade e extração de dados foram realizadas em duplicata utilizando a plataforma *Rayyan – Intelligent Systematic Review*, em casos de discordância, eram resolvidas por discussão. Após o processo de triagem e elegibilidade, 3 revisões sistemáticas foram incluídos. Os principais desfechos encontrados corroboram em dados dos ensaios clínicos mostrando um benefício substancial para a gastroproteção na prevenção de eventos gastrointestinais associados à terapia com AINE em pacientes idosos, sucesso das intervenções em diferentes grupos populacionais, sejam pacientes comunitários, hospitalares ou residenciais, onde os ingredientes-chave para intervenções bem-sucedidas podem incluir a motivação do clínico e um modo eficaz com intervenções específicas para desprescrição de IBPs. Por fim, dados evidenciaram que o uso de IBP não foi significativamente associado ao risco de demência, porém os resultados podem ser clinicamente significativos e úteis na discussão dos riscos potenciais da terapia com IBP com os pacientes. Diante disso, foi possível inferir que apesar de perfil de efetividade adequado, o uso crônico de IBP em idosos está associado a risco aumentado de inúmeras reações adversas, incluindo doenças dos ossos, lesão renal, demência, infecção por *Clostridium difficile*, deficiência de magnésio, ferro e vitamina b2 e, isso prediz a necessidade de racionalidade na prescrição e a indicação pelo menor período de tempo possível.

Palavras-chave: Inibidores da Bomba de Próton. Secreção gástrica. Crônico. Overview.

MELO, I. O. SAFETY AND EFFECTIVENESS OF THE USE OF PROTON PUMP INHIBITORS IN THE ELDERLY: AN OVERVIEW. Trabalho de Conclusão de Curso. Coordenação do Curso de Farmácia, CCS/UFPB, 2021.

ABSTRACT

Proton pump inhibitors (PPIs) are drugs indicated for the therapy of diseases related to gastric hypersecretion, such as dyspepsia, duodenal and non-duodenal ulcers, gastroesophageal reflux disease and eradication by *H. Pylori*, as they suppress acid release gastric through inhibition of the enzyme $H^+/K^+-ATPase$. This drug class is among the most prescribed worldwide, and are widely used drugs by the elderly in an attempt to alleviate food discomforts by suppressing gastric secretion and raising stomach pH. The uses of PPIs have few side effects and good safety. However, recent studies have shown that in chronic use, PPIs are proving to be a warning factor, as adverse effects such as bone fractures, pneumonia, dementia, poor absorption of nutrients, intestinal infections, and even cognitive decline in the elderly are increasing significantly affecting the quality of life of the elderly. The present work aims, through an OVERVIEW, to determine a mapping of systematic reviews on the safety and effectiveness of the use of Proton Pump Inhibitors in the elderly. For this, a comprehensive search of systematic reviews that addressed the safety and effectiveness of the use of proton pump inhibitors in the elderly was carried out in the PubMed and SciELO databases. The search strategy was defined following the PRISMA and COCHRANE recommendations. The screening, eligibility and data extraction steps were performed in duplicate using the Rayyan platform – Intelligent Systematic Review, in cases of disagreement, they were resolved by discussion. After the screening and eligibility process, 3 systematic reviews were included. The main outcomes found corroborate data from clinical trials showing a substantial benefit for gastroprotection in the prevention of gastrointestinal events associated with NSAID therapy in elderly patients, success of interventions in different population groups, whether community, hospital or residential patients, where the ingredients Key to successful interventions may include clinician motivation and an effective way with specific interventions for describing PPIs. Finally, data showed that the use of PPIs was not significantly associated with the risk of dementia, but the results may be clinically significant and useful in discussing the potential risks of PPI therapy with patients. Therefore, it was possible to infer that despite an adequate effectiveness profile, the chronic use of PPI in the elderly is associated with an increased risk of numerous adverse reactions, including bone diseases, kidney damage, dementia, *Clostridium difficile* infection, magnesium deficiency, iron and vitamin b2 e, this predicts the need for rationality in the prescription and the indication for the shortest period of time possible.

Keywords: Proton Bomb Inhibitors. Gastric secretion. Chronic. Overview.

AGRADECIMENTOS

Desde que me entendi por “gente”, dizia: quando crescer quero fazer faculdade, não sei como, mas é o meu sonho. Ao mesmo tempo era algo tão distante da minha realidade, pois vivia em uma cidade pequena e com poucas oportunidades, de família humilde, onde não tinha ninguém ainda com curso superior que eu pudesse tomar como referência. Além disso, cheguei a duvidar da minha capacidade de ir mais longe inúmeras vezes. E mesmo duvidando de mim, fui atrás porque o “não” eu já tinha. Cai, chorei, levantei e eu consegui!

Sempre digo que Deus é muito generoso comigo, e sem dúvidas, Ele é o maior protagonista dessa realização. Obrigada Papai do céu, por me manter viva em sua fé, enxugar minhas lágrimas nos dias difíceis, acalantar meu coração quando a saudade de casa maltratava, dá soluções quando eu não tinha R\$1,98 centavos para colocar passe (naquela época) e não me deixar desistir. Diante as dificuldades, conheci um versículo que marcou minha vida e vive em mim até hoje: Seja forte e corajosa (Josué 1:9). Não foi e nem será fácil, mas a Tua proteção divina foi combustível. Meu coração é só gratidão por Ti!

Agradeço a meus pais, Ivanildo da Silva Melo e Dinairan Maria Oliveira Melo. Nunca serei grata o suficiente por tudo que vocês fizeram/fazem por mim. Obrigada por fazerem o possível e impossível para que eu pudesse seguir nos meus estudos, acreditarem em mim até quando eu duvidei, por dizer “Se é seu sonho vai com Deus, minha filha” (mesmo eu sabendo que preferiam que eu continuasse debaixo das asas de vocês), pelas recepções calorosa depois de dias/meses longe de casa e cada “Deus te abençoe, filha” de todas as noites. O apoio emocional, financeiro e orações de vocês foram fundamental para a realização desse sonho.

À meu irmão, Isaac, que sempre cuidou de mim e, não mede esforços para me ajudar. Gratidão à você, sua esposa, Karol, minhas sobrinhas, Maria Ísis e Maria Liz por acreditarem, vibrarem comigo e cuidarem dos meus pais tão bem enquanto estou ausente. Vocês também fazem parte dessa conquista.

Agradeço à todos os meus familiares que acompanharam minha trajetória e *in memória* a tia Deuzeni, mulher que deixou em mim memórias ricas de carinho e cuidado. Tenho em mente as orações, torcida, apoio, carinho, ajuda financeira e

cuidado de cada um, em especial, dos meus avós, Dona Deci e seu Nadinho. Vocês são a minha base!

Ao grupo das Blins, minhas amigas de toda uma vida: Eduarda Vilela, Gabrielle Meneses e Pricilla Keilla. Que o elo que construímos na infância permaneça sempre forte. Vocês são luz na minha vida, e serei sempre grata por poder compartilhar da amizade, apoio, torcida, companheirismo de cada uma de vocês, e claro, das fofocas que edificam nossas vidas.

As minhas amigas, Ellen Fernanda e Fátima Vieira. Agradeço a Deus por terem colocado vocês no meu caminho, tornando os meus dias mais leves, mais alegres e com direito a muitas risadas. Cada uma sabe do lugar que ocupam em minha vida, vocês vibram comigo e eu consigo ver de longe. Obrigada por tanto carinho e cuidado, mesmo de longe (na maioria das vezes).

Às gatas do Ed. São Paulo ap. 101: Mayara Vasconcelos, Tullyana Balbyna e Sherly Gabriella. Vocês nem me conheciam e me acolheram como uma irmã (se bem que meu currículo era bom). Dividimos apartamento e a vida, me apresentaram à UFPB e o Carrefour. Obrigada pelas comidinhas e leseiras compartilhadas. À Sherly Gabriella, por me fazer dá as melhores risadas, e ao mesmo tempo, ter as maiores raivas quando queimava os bolos. Obrigada por tanto carinho e por deixar minha autoestima sempre em dias. Vocês moram no meu coração e fazem muita falta!

À Myrelle, mais que uma parceira de apartamento, a irmã que a vida me deu. Obrigada por todo companheirismo, acolhimento, cuidado e comidinhas. Seu coração é gigante, você é forte e vai muito longe. Obrigada por tanto, amiga!

À turma do rolê, Radimila, Ywkiane, Eduardo, Emille, Myrelle, Raissa, João Batista, Diego, Eurípedes, Jadon, Laura e Samyra por tantos momentos felizes compartilhados. Vocês fazem qualquer rolê ser milhões. Obrigada pela parceira durante esses anos.

Ao grupo do TCC: Luís Eduardo, Jadon Araújo, Myrelle Dias, Radimila Santos e Ywkiane Araújo. Por toda paciência, noites de luta, surtos e suporte para a realização desse trabalho. Apesar das dificuldades, vocês deixaram os dias mais leves. A playlist de vocês foi inspiração. Obrigada, meus amigos!

À minha turma Farmácia 2016.1, vocês são incríveis, cada um me ensinou algo com sua história, serei eternamente grata.

À minha querida orientadora, Walléri Reis, obrigada por tanto! Você é exemplo de ser humano. Seu profissionalismo, empatia, amor pelo que faz é admirável. Você

é muito mais que uma professora, é uma amiga e parceira que temos o prazer de ter por perto. Obrigada por ser luz, amor e acolhimento. Você é referência para a profissional que quero ser!

À equipe do Cuidado Farmacêutico, por todos os aprendizados diários. Vocês foram essências para minha formação.

À minha banca avaliadora: Cintia Caldas Rios, Thais Teles Souza e Wallace Entringer Bottacin. Obrigada por terem aceitado o convite e contribuírem para o aprimoramento deste trabalho.

Por fim, agradeço à Universidade Federal da Paraíba, por ter me acolhido, me dado oportunidades únicas e por ter me capacitado para ser farmacêutica de excelência.

LISTA DE ABREVIACÕES

AINEs – Antiinflamatórios não esteroidais

AMPc – Adenosina Monofosfato Cíclico

AMSTAR 2 – Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews 2

ATP – Adenosina Trifosfato

Ca²⁺ – Cálcio

CBDRGE – Consenso Brasileiro da Doença do Refluxo Gastroesofágico

Cl⁻ – Cloreto

CYP – Citocromo P

DA – *Doença de Alzheimer*

DRGE – Doença do Refluxo Gastroesofágico

ECL – Célula tipo-enterocromafim

ECR – Ensaio clínico randomizado

EE – Esofagite erosiva

H – Hidrogênio

H. Pylori - *Helicobacter pylori*

HCl – Ácido Clorídrico

HR – Razão de Hazard

IBP - Inibidores da Bomba de Prótons

IC – Intervalo de confiança

K⁺ – Potássio

LRA – Lesão Renal Aguda

N-ECR – Estudo clínico não-randomizado

NIA – Nefrite Intersticial Aguda

OoRS – *Overview* de revisões sistemáticas

PICOS – (P) população, (I) intervenção, (C) controle, (O) resultados e (S) desenho metodológico do estudo.

PRISMA – Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses

RS – Revisão Sistemática

SciELO – Scientific Electronic Library Online

SST2 – Receptores da somatostatina do tipo 2

SZE – Síndrome de Zollinger-Ellison

TGI – Trato Gastrointestinal

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estruturas moleculares dos inibidores da bomba de prótons disponíveis no Brasil.

Figura 2: Níveis hierárquicos de evidência.

Figura 3: Fluxo das diferentes fases de uma revisão sistemática.

Figura 4: Diagrama PRISMA para mapeamento das revisões sistemáticas.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Indicações clínicas e dosagens aprovadas pela FDA para adultos (adaptado de FDA, 2013).

Quadro 2: Estratégia de busca utilizada segundo as bases de dados

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características das revisões sistemáticas incluídas

Tabela 2: Desfechos clínicos de segurança e efetividade

Sumário

1. INTRODUÇÃO	Erro! Indicador não definido.
2.FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	Erro! Indicador não definido.
2.1. Fisiologia da secreção gástrica e distúrbios ácido-pépticas	Erro! Indicador não definido.
2.2. Inibidores da Bomba de Próton, mecanismo de ação e propriedades farmacológicas	Erro! Indicador não definido.8
2.3. Formulações disponíveis.....	Erro! Indicador não definido.9
2.4. Indicações clínicas e efeitos adversos	2Erro! Indicador não definido.
2.5. Riscos do uso de IBP toterapia	Erro! Indicador não definido.5
2.6. Revisão Sistemática e Overview	Erro! Indicador não definido.
3. OBJETIVOS	Erro! Indicador não definido.
3.1. Objetivo geral	Erro! Indicador não definido.
3.2. Objetivos específicos.....	Erro! Indicador não definido.
4. METODOLOGIA	Erro! Indicador não definido.
4.1. Delineamento e arcabouço da pesquisa	Erro! Indicador não definido.1
4.2. Fontes de dados e pesquisa	Erro! Indicador não definido.1
4.3. Seleção de estudos.....	Erro! Indicador não definido.3
4.4. Avaliação da qualidade dos estudos incluídos	Erro! Indicador não definido.5
4.5. Financiamento e conflito de interesse	Erro! Indicador não definido.6
5. RESULTADOS.....	Erro! Indicador não definido.7
5.1. Características das revisões sistemáticas incluídas	Erro! Indicador não definido.7
5.2. Desfechos clínicos de segurança e efetividade.....	41
6. DISCUSSÕES	Erro! Indicador não definido.6
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	Erro! Indicador não definido.9
REFERÊNCIAS.....	50Erro! Indicador não definido.
ANEXOS	62
Anexo A – Checklist PRISMA para elaboração de uma revisão sistemática ou overview	6162

1. INTRODUÇÃO

Os medicamentos são instrumentos que apresentam um papel fundamental no adoecimento humano, com propriedades curativas, profiláticas ou que auxiliam diminuindo o sofrimento e complicações associadas às patologias (LEITE et al., 2008). A excessiva comercialização e utilização de medicamentos em muitos países tem despertado uma preocupação com a utilização indiscriminada (ESHER; COUTINHO, 2017).

Os Inibidores da Bomba de Prótons (IBP) é umas das classes medicamentosas mais prescritas mundialmente para a supressão ácida e, o omeprazol é o representante da classe mais utilizado com capacidade de reduzir a secreção ácida em aproximadamente 95%, apresentando boa seletividade de ação e poucas reações adversas (SKRZYDŁO-RADOMÁŃSKA, B.; RADWAN, P, 2015). Contudo, o uso dessas drogas a longo prazo pode acarretar danos na mucosa gástrica (PIMENTA et al., 2016).

No que tange ao mecanismo de ação dos IBP, estes atuam inibindo as enzimas $H^+/K^+ -ATPase$, denominada Bomba de próton. Essas enzimas são ativadas por meio de estímulos distintos: gastrina, histamina, e acetilcolina, que se ligam em receptores das células parietais, sendo regulados pelas vias: endócrina, parácrina e hormonal, respectivamente (SHIN; SACHS, 2008). Após essa inibição que ocorre de forma irreversível, a bomba de prótons perde a capacidade de se regenerar e a produção de ácido será garantida até novas enzimas sejam sintetizadas. Sendo assim, apenas com a interrupção do tratamento, é possível restaurar por completo a secreção em um período de até 5 dias (STRAND; KIM; PEURA, 2017; KATZUNG, 2017).

No Brasil, atualmente, estão disponíveis seis formulações disponíveis de IBPs: dextansoprazol, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol. As principais indicações clínicas para essa classe, são para doenças relacionadas a supressão da secreção ácida gástrico, como Doença do Refluxo Gastroesofágico, Dispepsia, úlceras peptídicas (duodenais ou não duodenais), Síndrome de Zollinger-Ellison e na erradicação da infecção por *H. Pylori* (PIMENTA et al., 2016).

Devido os IBP apresentarem alta eficácia, a superutilização dos IBP e o uso intermitente sem indicação médica plausível tem se tornado cada vez mais evidente,

o que gera uma preocupação relativa a segurança em longo prazo (YADLAPATI; KAHIRILAS, 2017). Apesar dos eventos adversos serem raros, evidências mostraram que cefaleia, náuseas, tonturas, constipação podem surgir com frequência (BRAGA; SILVA; ADAMS, 2012). Todavia, estudos apontaram questões sobre eventos adversos importantes relacionados ao uso de IBP, como, aumento do risco de fraturas, osteoporose, hipomagnesemia, infecção entéricas (*Clostridium difficile*), deficiência de ferro e vitamina b (SCHNOLL-SUSSMAN; KATZ, 2017).

A polifarmácia, o uso inadequado de medicamentos e a automedicação são fatores bastante presente na vida dos idosos, o que corrobora em complicações de determinadas doenças, principalmente, por se tratar de uma população mais frágil (SOUZA et al., 2013 e Pereira KG et al., 2017). Souza e colaboradores (2017) observaram que os IBPs estão entre a classe de medicamentos mais usadas pela população idosa. Nos idosos, essa classe de medicamento é frequentemente utilizada para queixas decorrentes de desconfortos alimentares, porém boa parte desse grupo faz uso sem a real indicação clínica ou são indivíduos que se tornaram dependentes desses medicamentos (COSTA SL, ET AL., 2021).

Outra característica relevante é o fato do envelhecimento humano comprometer à excreção renal e aumentando as chances dos eventos adversos (NÓBREGA; KARNIKOWSKI, 2005). Estudos apontam uma possível relação entre uso crônico de IBP e demência senil (LAGOEIRO, 2016). Nesse sentido, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, recomenda que os IBP, pode ser utilizado em pacientes com faixa etária maior que 60 anos de idade, contanto que analisadas as restrições, cautelas, interações medicamentosas e efeitos adversos deste medicamento (BRASIL, 2016). Contudo, mesmo os IBP apresentando um perfil de segurança relativamente bom, é relevante o alerta aos possíveis riscos que o seu uso crônico pode desencadear (ELIAS E e TARGOWNIK LE, 2019).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Fisiologia da secreção gástrica e distúrbios ácidos-pépticas

A secreção de ácido gástrico é secretada pelas células parietais, seguindo um ciclo circadiano levando um aumento dessa secreção durante o dia e diminuição durante a noite. A manutenção da função do TGI (Trato Gastrointestinal) superior normal é mantida através da secreção de ácido gástrico, visto que, desempenha funções fisiologicamente importantes, como controle da microbiota intestinal, monitorização da liberação de gastrina, e ainda contribui com a digestão de proteínas e facilitar a absorção de cálcio, ferro e vitamina B12 (HUANG et al., 1996; SCHUBERT, 2016).

Basicamente, o ácido clorídrico é formado através do transporte ativo do íon cloreto (Cl^-) do citoplasma da célula parietal para o lúmen do canalículo e os íons potássio (K^+) são transportados do canalículo para o citoplasma da célula parietal. Os íons K^+ são trocados por íons hidrogênios (H^+), combinando com íons Cl^- formando o ácido clorídrico. Este sistema de troca ativa é catalisado pela bomba de prótons, conhecida como $\text{H}^+ \text{K}^+ \text{-ATPase}$ (SCHUBERT, 2016; MORSCHEL, MAFRA e EDUARDO, 2018). A $\text{H}^+ / \text{K}^+ \text{-ATPase}$ trata-se de uma enzima que é composta por duas subunidades: α (alfa) e uma β (beta). A responsável pela secreção gástrica é a célula parietal em resultância da ativação da $\text{H}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$. A célula parietal possui dupla conformação, visto que, quando em sua forma ativa a célula parietal se encontra localizada na membrana dos túbulos citoplasmáticos, e localiza-se na membrana dos canalículos secretores das células parietais quando encontrada na sua forma ativa (DAL-PAZ et al., 2009).

A modulação da secreção de ácido gástrico ocorre através dos mediadores agonistas: gastrina, histamina e acetilcolina, que se ligam em receptores das células parietais, sendo regulados por três vias: via endócrina, via parácrina e via hormonal, respectivamente (CRISTINA, 2019). Esses mediadores quando ligados aos receptores das células parietais, leva a estimulação da secreção de ácido a partir de uma bomba de próton ($\text{H}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$) presente na superfície canalicular (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2017).

Os três mediadores citados agem em receptores que têm como via final comum a secreção ácida gástrica a $H^+ K^+$ ATPase, agindo de forma direta nas células parietais ou estimulando-as indiretamente. Sucintamente, quanto aos mecanismos farmacológicos, a gastrina e acetilcolina, e quando chega aos sucos digestivos do estômago é rapidamente transportada para as células semelhantes às enterocromafins, estimulando assim a liberação de histamina e, consequente liberação de ácido clorídrico (GUYTON; HALL, 2011). As ações da histamina ao ligar-se ao receptor H_2 na célula parietal resulta em ativação da adenilil ciclase, consequentemente ocorre o aumento intracelular de Ca^{2+} (Cálcio) e de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), impulsionando os sistemas de sinalização que ativa as proteínas-quinase, estimulando produção da secreção de ácido pela H^+/K^+ (SCHUBERT, 2015; SCHUBERT, 2016; KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2017).

Por outro lado, a fim de impedir que se tenha uma produção de ácido gástrico exorbitante, que possa vir causar danos aos tecidos da mucosa gástrica, um sistema de retroalimentação é ativado. A somatostatina é um hormônio produzido pelas células delta do pâncreas, e é o principal inibidor da secreção de ácido gástrico, uma vez que, inibe a secreção ácida pelas células parietais, a secreção de histamina pelas células ECL (Célula tipo-enterocromafim) e de gastrina pelas células G. As ações biológicas da somatostatina são mediadas por receptores acoplados à proteína. Os receptores da somatostatina do tipo 2 (SST2) é o mais envolvido nessa regulação e que estão relacionados a inibição da ciclase de adnilil resultando na diminuição dos níveis intracelulares de AMPc (SCHUBERT, 2008).

O desequilíbrio da ação da secreção do ácido gástrico origina os distúrbios ácido pépticos, a modo que, estes são caracterizados como fatores agressores e o sistema protetor da mucosa gastrointestinal que envolve o muco e bicarbonato, desencadeando assim, dispepsia, a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), as úlceras pépticas (gástricas ou duodenais), infecção por *H. pylori* e Síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) (SANDERS, 1996). Junto a isso, a presença de infecção pela bactéria *H. pylori* e a utilização de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) podem levar às úlceras pépticas (YEOMANS, 2011). Também descrevem as lesões ulcerosas pépticas em indivíduos que utilizam medicamentos que têm em sua composição potássio, em pacientes que estão em tratamento com quimioterápicos, usuários de drogas ilícitas, como a cocaína, e para indivíduos que fazem uso de bifosfonatos de

cálcio como alendronato e risedronato, medicamentos utilizados no tratamento para osteoporose (FERNANDES; PIRES; GOUVÊA, 2002).

2.2 Inibidores da Bomba de Próton, mecanismo de ação e suas propriedades farmacológicas

Inseridos em meados de 1980, tais medicações são utilizadas para o tratamento de distúrbios associados ao aumento da acidez estomacal ao inibir a secreção gástrica (KULLER, 2016). Os inibidores da bomba de prótons (IBP) estão entre as classes de medicamentos mais prescritos mundialmente, visto que estes apresentam um alto nível de eficácia simultaneamente com uma baixa toxicidade (FORGACS; LOGANAYAGAM, 2008).

Os IBP são fármacos que apresentam como mecanismo de ação a inibição da enzima $H^+/K^+ - ATPase$ no estômago, ao bloqueio da secreção de ácido gástrico. Fisiologicamente, a partir dos estímulos distintos de três substâncias (gastrina, histamina e acetilcolina), ocorre a ativação da enzima desta enzima, uma bomba de prótons, acarretando a secreção de HCl no lúmen estomacal ao ocorrer o processo da troca de hidrogênio e potássio, consumindo Adenosina Trifosfato (ATP). Diante disso, para aumentar o pH do suco gástrico, os fármacos IBP atuam impedindo a ação da enzima fundindo seu receptor com resíduos de cisteína. A inibição da bomba de prótons por acontecer irreversivelmente por meio de uma ligação covalente, interrompe a secreção de HCl e a atividade da secreção só pode ser restaurada após 24 horas, tempo hábil para a síntese de uma nova bomba (NOVOTNY; KLIMOVA; VALIS, 2019).

Por se tratar de bases fracas e pró-fármacos, estes agrupam-se na célula parietal, especificamente nos canículos secretores, onde se convertem em sulfenamidas ativas por uma reação de catálise através da presença de ácido clorídrico (MORSCHER; MAFRA; EDUARDO, 2018)

Considerando a rotina dos consultórios médicos, as queixas dispépticas se apresentam de forma elevada nos pacientes. Sendo assim, com o intuito de tratar tais queixas, os prescritores têm indicado o uso dos IBP (CAMPOS, 2018). Segundo um estudo publicado pela revista da Associação Médica Americana (JAMA) do ano de 2013, é importante frisar que o uso dos IBP a curto prazo apresenta poucos efeitos colaterais, porém o uso crônico pode estar associado a efeitos adversos dentre eles

demência. Ainda neste mesmo estudo da revista JAMA, o autor explica que o uso prolongado também tem sido relacionado com o câncer de estômago, o Adenocarcinoma, a deficiência de vitamina B12 e de Ferro (LAM et al., 2013).

Ainda que o omeprazol seja regulamentado pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) como produto de venda “sob prescrição médica”, no Brasil o uso deliberado dos IBP 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 (PIMENTA et al, 2016).

2.3 Formulações disponíveis

O benzimidazol foi o primeiro representante da classe, onde posteriormente foi substituído pelo omeprazol, que têm a função de inibir irreversivelmente a enzima $H^+ / K^+ - ATPase$, a etapa terminal na via secretora do ácido gástrico (LIMA; NETO FILHO, 2014).

No mercado farmacêutico brasileiro existe a disponibilidade para comercialização e uso clínico de seis fármacos dessa classe: omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, rabeprazol e pantoprazol. O omeprazol é o fármaco mais vendido devido ao seu alto número de prescrições e também do uso por automedicação devido ser o representante da classe com preço de comercialização mais baixo. Todos são benzimidazólicos substituídos, que se configuram aos antagonistas dos receptores H_2 na sua estrutura, mas que apresentam um mecanismo de ação totalmente diferente (GUIMARÃES; MARGUET; CAMARGOS, 2006).

O omeprazol e o lansoprazol são misturas racêmicas dos isômeros R e S, se mostram as formulações mais usuais, mas não, necessariamente, os mais eficazes. O esomeprazol é o isômero S do omeprazol, ao passo que o dexlansoprazol é o isômero R do lansoprazol, estes aparecem à margem contrária, exibindo indicativos farmacocinéticos melhores. Todos esses fármacos estão disponíveis em formulações orais. O esomeprazol e o pantoprazol também estão disponíveis em formulações intravenosas (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2017 e VIEIRA, M. et al. 2018; BARBOSA MA, et al., 2020).

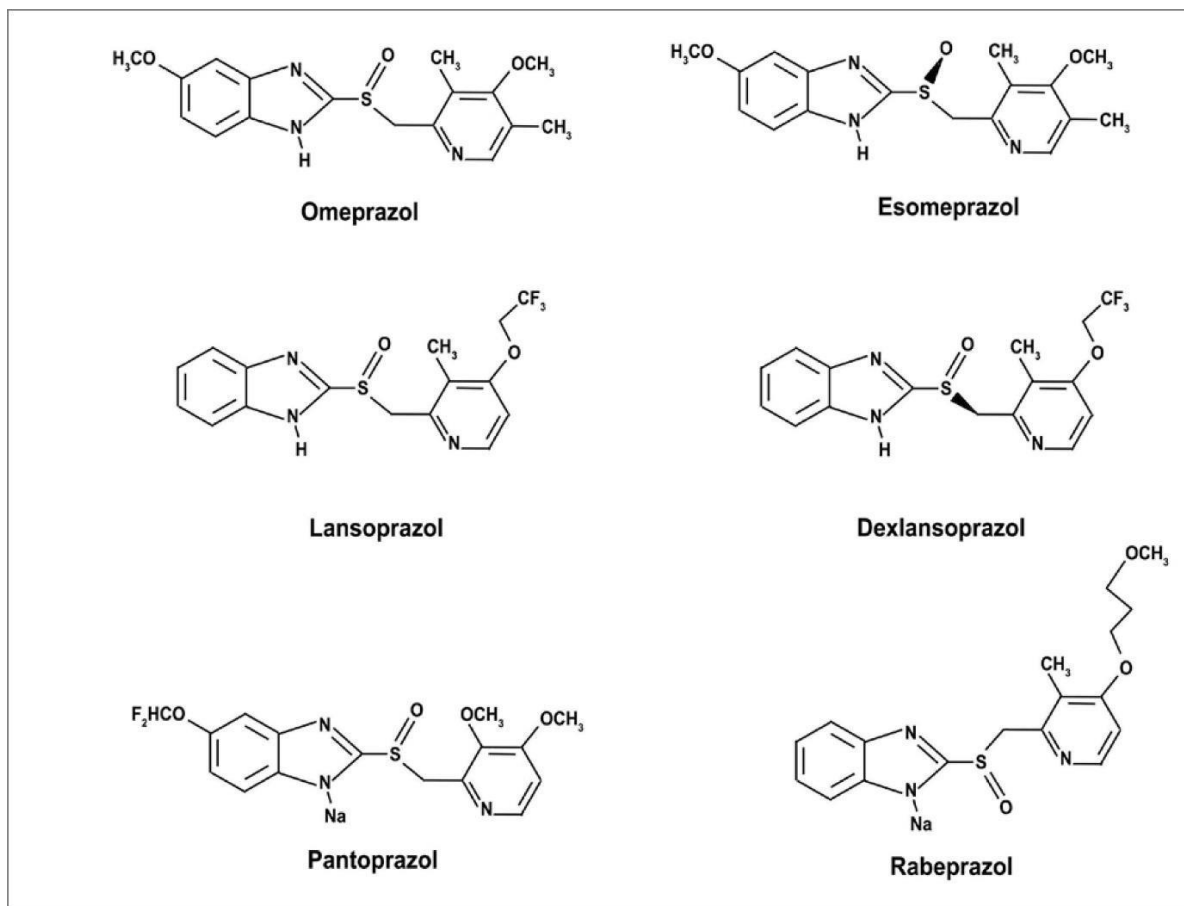


Figura 1. Estruturas moleculares dos inibidores da bomba de prótons disponíveis no Brasil

Os IBP são medicamentos administrados na forma de profármacos inativos, com o intuito de proteger o profármaco a ativação prematura e devido a capacidade da rápida destruição no lúmen gástrico. Sendo assim, os produtos orais são formulados para liberação tardia, na forma de cápsulas ou comprimidos de revestimento entérico, que os protegem e são resistentes a ácido. Após passar pelo estômago e alcançar o lúmen intestinal alcalino, o revestimento entérico dissolve-se e são convertidos em suas respectivas formas ativas, e o profármaco é absorvido (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2017).

Sobre a farmacocinética, segundo Goodman & Gilman (2010), uma vez no intestino delgado, os inibidores da bomba de prótons sofrem rápida absorção, possuem alta afinidade com as proteínas plasmáticas, diminuindo a acidez gástrica em 90% e são extensivamente metabolizadas por CYP (Citocromo P) hepáticas, particularmente CYP2C19 e pelo CYP3A45 (LICHTENSTEIN, 2018). Os metabólitos dos IBPs são eliminados na bile e na urina (SANDERS, 1996). Para garantir eficácia da farmacoterapia é necessário fazer o uso correto do fármaco, recomenda-se administrar o omeprazol em jejum e cerca de trinta minutos antes da refeição, visto

que a presença de alimentos no estômago diminui sua absorção (CASTRO; DE PRADOS; MARTÍNEZ, 2016).

Segundo Lima et al (2013)., em regimes de dose única diária, o efeito antissecretor do uso continuado de um IBP é crescente por até 5 dias, quando é atingido um nível estável, se o tratamento for mantido. Sendo assim, para obter a inibição de 70% das bombas observadas no estado de equilíbrio dinâmico podem ser necessários 2 a 5 dias de terapia com uma dose única ao dia (GOODMAN; GILMAN, 2010 e BRASIL, 2012). No que diz respeito a função da ligação irreversível dos IBPs com as $H^+ /K^+ - ATPases$, a fim de que a secreção gástrica retorne à normalidade após a interrupção de seu uso é essencial que novas $H^+ /K^+ -ATPases$ sejam sintetizadas, isto pode acontecer por volta de 24 a 48 horas ou mais, até que ocorra síntese de novas enzimas $H^+ /K^+ -ATPase$ e sua incorporação na membrana luminal das células parietais. (BRAGA et al., 2012; LIMA et al., 2013; GOODMAN & GILMAN, 2010).

2.4 Indicações Clínicas e Efeitos Adversos

Os IBP exercem um papel importante no manejo de doenças pépticas relacionada a hipersecreção de ácido gástrico. Assim, a indicação é útil em situações clínicas, como: alívio de sintomas e tratamento de alterações ocasionados por refluxo gastroesofágico, úlceras gástricas e duodenais, erradicação de infecção por *H. pylori*, prevenção e tratamento de danos causados pelo uso AINEs, controle de quadros de hipersecreção ácida como na Síndrome de Zollinger-Ellison e outras condições (LIMA; NETO FILHO, 2013). A potente eficácia terapêutica dos IBPs se deve ao fato de gerar a inibição da via final comum a todos os agentes que estimulam a secreção ácida gástrica (BRAGA et al., 2012).

No que diz respeito a Doença do Refluxo Gastroesofágico, o Consenso Brasileiro da Doença do Refluxo Gastroesofágico (CBDRGE) denomina como uma patologia crônica decorrente do fluxo retrógrado do conteúdo gastroduodenal para o esôfago e/ou órgãos adjacentes a ele, acarretando um espectro variável de sintomas e/ou sinais esofagianos e/ou extraesofagianos, associados ou não a lesões teciduais (MORAES, 2016). Como tratamento, para condições crônicas como a DRGE, incluindo a esofagite erosiva (EE) e a manutenção da EE, úlcera gástrica e duodenal, profilaxia de úlceras pépticas induzidas por AINE, erradicação da *H. Pylori* e na gestão

de condições hipersecretórias patológicas, a FDA (2013) aprova o uso dos IBP na terapêutica farmacológica em combinação com antibioterapia (NEHRA et al., 2018). Os IBP indicados e utilizados – dexlansoprazol, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol – conforme apresentado no quadro 1.

Quadro 1: Indicações clínicas e dosagens aprovadas pela FDA para adultos (adaptado de FDA, 2013).

Indicação	Dexlansoprazol	Esomeprazol	Lansoprazol	Omeprazol	Pantoprazol	Rabeprazol
UD ² – tratamento de curto prazo	Não aplicável (N/A)	N/A	15 mg/dia (4 semanas)	20 mg/dia	N/A	20 mg/dia (4 semanas)
UD - manutenção	N/A	N/A	15mg/dia	N/A	N/A	N/A
UD – Erradicação da <i>H. Pylori</i> para redução do risco de recorrência	N/A	Terapia tripla: 40 mg/dia, durante 10dias	Terapia tripla: 20 mg, 2x/dia (10-14 dias) Terapia dupla: 30 mg, 3x/dia (14 dias)	Terapia tripla: 20 mg, 2x/dia (10 dias) Terapia dupla: 40 mg/dia (14dias)	N/A	Terapia tripla: 20mg, 2x/dia (7 dias)
Cura de EE ³	60 mg/dia (8 semanas)	20 mg ou 40 mg/dia (4-8semanas)	30 mg/dia (8 semanas)	20 mg/dia (4-8 semanas)	40 mg/dia (8 semanas)	N/A
Manutenção da cura de EE	30 mg/dia	20 mg/dia	15 mg/dia	20 mg/dia	40 mg/dia	N/A
Cura da DRGE erosiva ou ulcerativa	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	20 mg/dia (4-8 semanas)
Manutenção da cura de DRGE erosiva ou ulcerativa	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	20 mg/dia
DRGE sintomática (não-erosiva)	30 mg/dia (4 semanas)	20 mg/dia (4 semanas)	15 mg/dia (8 semanas)	20 mg/dia (4 semanas)	N/A	20 mg/dia (4 semanas)
Tratamento de curto prazo de UG ⁴ benigna	N/A	N/A	30 mg/dia (8 semanas)	40 mg/dia (4-8 semanas)	N/A	N/A
Cura de UG associada a AINE	N/A	N/A	30 mg/dia (8 semanas)	N/A	N/A	N/A

Redução dorisco de UG associada a AINE	N/A	20 mg ou 40 mg/dia (6meses)	15 mg/dia(12 semanas)	N/A	N/A	N/A
Tratamento "OTC" ⁵ da pirose	N/A	N/A	15 mg/dia (14 dias)	20 mg/dia (14 dias)	N/A	N/A
Condições hipersecretor aspatológicas	N/A	40 mg, 2x/dia	60 mg/dia	60 mg/dia	40 mg, 2x/dia	60 mg/dia

Autor: Adaptado de FDA, 2013. Legenda: N/A= Não relatado. UD= Úlcera Duodenal. EE= Esofagite Erosiva. DRGE= Doença do Refluxo Gastroesofágico. AINE= Anti-inflamatório não esteroides. OTC= Ornitina transcarbamilase.

Existem casos em que o uso prolongado de IBPs são justificados. Porém, algumas situações crônicas e sem a devida revisão dessa terapia, contribuem para a polifarmácia, como também para maior risco de interação medicamentos e efeitos adversos. Estudos apontam que 25 a 70% dos consumidores fazem uso inadequado desses medicamentos (BOGHOSSIAN TA, et al.; 2017 BRISEBOISS, et al., 2018). As altas prevalências do uso dos IBP são decorrentes de da prescrição sem indicação clínica provável em pacientes polimedicados com fatores ausência de fatores de risco, com alterações gástricas menores (dispepsia), a automedicação e por fim, a prescrição induzida" (VAZ et al., 2016).

Os efeitos colaterais de IBPs são raros. Comumente são relatados cefaleia, tonturas, náuseas, flatulência, diarreia, constipação e erupções cutâneas. Além disso, há indícios crescentes de eventos adversos relacionados aos IBP, como fraturas ósseas, infecções, demência, hipomagnesemia e doenças renais, como nefrite intersticial aguda (NIA), lesão renal aguda (LRA) e mais recentemente doença renal crônica (DRC) (EUSEBI, 2017; SCHNOLL, 2017; RECOMENDAÇÕES TERAPÊUTICAS, 2017).

Evidências mostraram que o uso de IBP a longo prazo está relacionado com o aumento do risco de fratura ósseas, osteopenia e osteoporose (THOMSON et al, 2010 e LENIHAN et al., 2017). Segundo Vestergaard et al. 2006, no momento em que a bomba de próton é inibida, concomitante a bom de próton dos osteoclastos também é inibida. Visto que, essas células realizam o processo de absorção e remodelamento ósseo, a inibição da bomba de próton interfere no metabolismo ósseo aumentando o risco de fraturas. Um outro estudo publicado em 2015 por Yanagihara et al., observou uma estreita relação entre o uso do omeprazol e a menor mineralização óssea em

animais que foram submetidos a ingestão diária dessa droga durante 90 dias consecutivos.

No que diz respeito a demência senil, uma pesquisa realizada por GOMM et al., (2016) com a participação de 73.679 idosos com mais de 75 anos, observou-se um aumento significativo risco de demência associado ao uso de IBP. Essa relação é originada em decorrência dos IBPs apresentarem a capacidade de suprimir cronicamente a secreção ácida estomacal, reduzindo a absorção da vitamina B12. A deficiência da vitamina B12 afeta negativamente a função cognitiva, visto que, a mesma desempenha um papel importante no sistema nervoso central, mantendo a cognição e prevenindo a degeneração celular. Somado a isso, outros estudos também frisam que devido os IBPs atravessarem a barreira hematoencefálica, afetando o processo de degradação β -mielóide, levando a precipitação desse peptídeo no sistema nervoso central, o que pode ampliar o risco da possibilidade do quadro de demência (SOUSA, et al 2017 e STROOPER et al, 2020). Sob outra perspectiva, em um estudo realizado na Alemanha com indivíduos com idade maior que 70 anos, tendo como grupo controle pacientes diagnosticados sem demência, com acompanhamento por uma década, observou uma redução do risco de desencadear demência em usuários de IBP (BOOKER et al., 2016).

A Food and Drug Administration (FDA) (2011), comunicou que pacientes que fazem o uso crônico de IBP têm sido associados a vários casos de hipomagnesemia (redução nos níveis de magnésio no fluxo sanguíneo) e alertou sobre a importância da reavaliação desses pacientes (FOSSMARK R, et al., 2019). Acredita-se que os IBP sejam capazes de diminuir a capacidade de absorção intestinal do magnésio, decorrente da inibição do transporte desse íon. (QUAMME, 2008). Outras evidências mostraram um risco aumentando em indivíduos que fizeram uso a longo prazo de IBP concomitante a outra terapêutica com drogas com ação hipomagnesemia, em comparação a um grupo que só faz uso de IBP (DANZIGER et al., 2013 e STRAND DS, et. al., 2017).

Por fim, fortes evidências mostraram que pacientes em terapia com IBP apresentam um risco evidente a ocorrência de infecções entéricas. A infecção por *Clostridium difficile* é a que se apresenta em maior incidência entre as infecções entéricas, tendo em vista que com a diminuição do pH (que tem ação bactericida), o sistema de proteção contra as bactérias também é reduzido, favorecendo as chances de contrair essa infecção, inclusive por *Salmonella paratyphi*, *Salmonella Enteritidis*

(BISPO, 2012); ZATERKA S, et al., 2019; BRISEBOIS S, et al., 2018). Contudo, é imprescindível que os prescritores estejam atentas as condições clínicas do paciente e possíveis fragilidades, como imunossupressão ou sob antibioticoterapia para uma adequada indicação. Ainda assim, para casos que o paciente está com a terapia ideal, deve se atentar a estabelecer a dose mínima terapêutica efetiva. Já para condições que à descontinuação dos IBP não fundamentam o tratamento, pode-se optar por drogas que apresentam menor efeitos colaterais, como por exemplo os antagonistas dos receptores de H2, buscando alternativas que diminua a recorrência da infecção (CRISTINA, 2019).

2.5 Riscos do uso de IBP em idosos

Recentemente, pesquisas alertam que indivíduos portadores de doenças crônicas não transmissíveis tendem a fazer uso de vários medicamentos simultaneamente, caracterizando assim, a maior incidência de polifarmácia, que se mostra um fato muito presente na vida dos idosos. Outro fator importante, é o uso inadequado de medicamentos e a automedicação, onde corrobora em complicações de patologias, sendo os idosos o grupo mais frágil (SOUZA et al., 2013 e PEREIRA KG et al., (2017). Os IBP estão entre a classe de medicamentos mais usadas pela população idosa (SOUSA, et al 2017).

Segundo Costa SI, et al., 2021, os IBP em cerca 40% dos casos são utilizados sem a real indicação clínica e 60% são indivíduos que se tornaram dependentes dessas drogas. Nos idosos, essa classe de medicamento é frequentemente utilizada para queixas decorrentes de desconfortos alimentares, através da diminuição da secreção de ácido gástrico e o aumento do pH do estômago, visto que são eficazes em tratamento de doenças ácido-pepticas.

Em idosos, a preocupação é decorrente, principalmente, devido à excreção renal ser menor, aumentando biodisponibilidade dos IBP. Consequentemente, a probabilidade de os efeitos adversos aumentarem são maiores (NÓBREGA; KARNIKOWSKI, 2005). Nesse sentido, a ANVISA, recomenda que os IBP, em especial o omeprazol, pode ser utilizado em pacientes com faixa etária maior que 60 anos de idade, contanto que analisadas as restrições, cautelas, interações medicamentosas e efeitos adversos deste medicamento (BRASIL, 2015). Contudo, mesmo os IBP apresentando boa segurança e efeitos colaterais raros, é relevante a

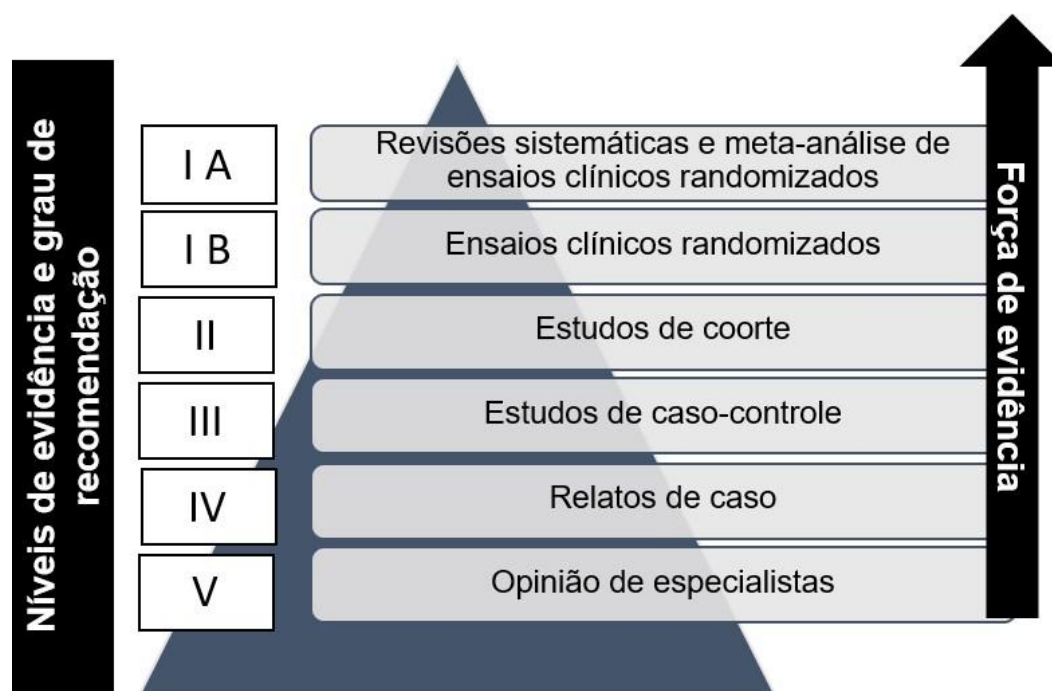
estratificação aos possíveis riscos que o seu uso crônico pode desencadear (ELIAS; TARGOWNIK, 2019).

2.6 Revisão Sistemática e Overview

Revisão sistemática é um método científico que têm por objetivo realizar a síntese de estudos primários, fazendo uso de uma revisão da literatura abrangente com uma estratégia definida, transparente e reproduzível. Exercem extrema importância na prática clínica, sendo utilizadas por profissionais da saúde para tomadas de decisões sobre tratamentos ou atualização acerca de um tema específico, tendo em vista que atualmente os mesmos têm acesso a uma grande quantidade de informações que incluem evidências em saúde, sendo improvável que ele tenha tempo hábil para encontrar, avaliar e interpretar as evidências antes de tomar alguma decisão (SAMPAIO; MANCINI, 2007). Portanto, este tipo de estudo é responsável por identificar, avaliar e sintetizar evidências baseadas em pesquisas oriundas de estudos primários e apresenta-las em um formato acessível (HIGGINS; GREEN, 2011).

Além disso, as revisões sistemáticas apresentam alta evidência científica, segundos os níveis de hierarquia de evidência publicado pelo Centro de Medicina Baseada em evidências da OXFORD, em 2016 (Figura 2).

Figura 2. Níveis hierárquicos de evidência



Fonte: adaptado de *Centre for Evidence-Based Medicine*, 2016.

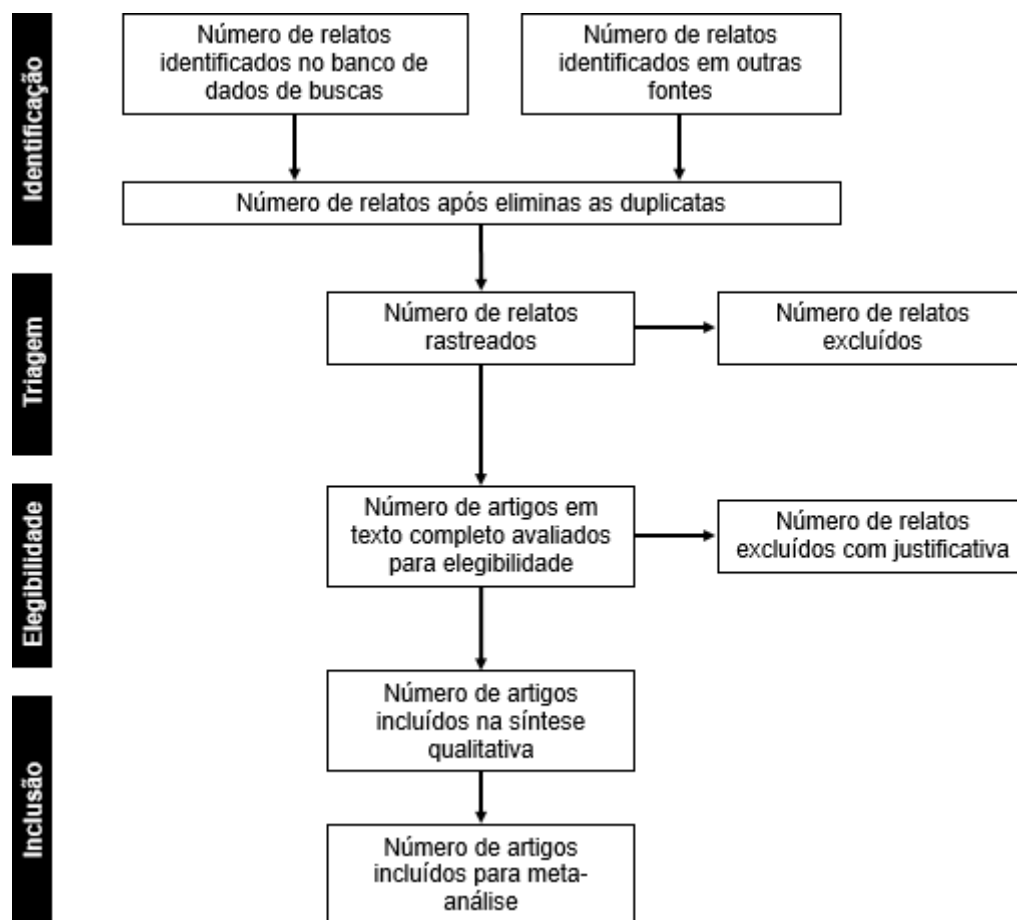
A confecção de uma revisão sistemática tem sua metodologia baseada nas recomendações PRISMA (*Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*) e Cochrane. A colaboração Cochrane, fundada em 1993, é uma organização sem fins lucrativos composta por acadêmicos de todo o mundo com o objetivo de sintetizar a grande quantidade de ensaios clínicos disponíveis na literatura através da realização de estudos sistemáticos da literatura científica, publicando manuais orientando a sua elaboração apresentando as seguintes etapas:

- **Formulação da pergunta:** a pergunta a ser respondida é formulada de acordo com o acrônimo inglês *PICOS*, que significa (P) população, (I) intervenção, (C) controle, (O) resultados e (S) desenho metodológico do estudo. São definidos critérios de inclusão e exclusão dos estudos a serem incluídos.
- **Localização dos estudos:** identificação dos estudos nas bases de dados por meio de estratégia de busca previamente definida e detalhada, sendo necessária também uma busca na literatura cinza.
- **Seleção dos estudos:** o processo de seleção dos estudos deverá ser relatado por completo, a triagem por títulos e resumos, bem como seleção por leitura na íntegra e inclusão na RS.

- **Coleta de dados:** deverá ser feita a coleta de todas as variáveis como características do estudo, características dos participantes, intervenção e desfechos.
- **Avaliação de qualidade metodológica e risco de viés:** nesta etapa deverá ser realizada uma avaliação crítica dos estudos selecionados no que tange a sua qualidade metodológica e probabilidade de possíveis vieses.
- **Síntese dos resultados:** a avaliação dos resultados pode ser realizada de maneira qualitativa, descrevendo os dados coletados, ou quantitativa, no caso de meta-análise.
- **Aperfeiçoamento e atualização:** é importante que a RS seja atualizada e sejam adicionadas todas as sugestões importantes nas próximas edições (HIGGINS; GREEN, 2011).

A recomendação PRISMA consiste em um *checklist* de 27 itens (Anexo A) e um fluxograma de quatro etapas: identificação, seleção, elegibilidade e inclusão (Figura 2) objetivando a melhora na qualidade dos relatos das revisões sistemáticas e meta-análises (MOHER et al., 2010).

Figura 3: Fluxo das diferentes fases de uma revisão sistemática.



Fonte: Adaptado de MOHER et al., 2010.

Nesse contexto, com a publicação de inúmeras revisões sistemáticas sobre um determinado tema, se faz necessário a existência de uma compilação desses estudos em um único documento por meio de uma *overview* de revisões sistemáticas (OoRS). Esse método é utilizado para sintetizar diversas RS abordando um conjunto de intervenções, resultados ou condições relacionadas, toda *overview* deverá ser atualizada periodicamente de acordo com a publicação de novas RS (HIGGINS; GREEN, 2011).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Determinar um mapeamento de revisões sistemáticas sobre a segurança e efetividade do uso de Inibidores da Bomba de Próton em idosos.

3.2 Objetivos específicos

- Reunir revisões sistemáticas que avaliaram segurança e efetividade do uso dos inibidores de bomba de próton em idosos;
- Verificar o risco de reações adversas do uso de inibidores de bomba de próton em idosos;

4. METODOLOGIA

4.1 Delineamento e arcabouço da pesquisa

O presente estudo consiste em uma *overview* de revisões sistemáticas que abordavam as características de segurança e efetividade do uso de Inibidores da Bomba de Próton em idosos, sendo realizada conforme as recomendações *Cochrane* e *PRISMA* (HIGGINS; GREEN, 2011; MOHER *et al.*, 2015; SHAMSEER *et al.*, 2015). O arcabouço foi definido pelo método do acrônimo PICOS, no qual: P (população) especifica qual será a população incluída nos estudos, bem como sua situação clínica; I (intervenção) define qual será a intervenção a ser investigada; C (controle) para cada intervenção deve-se estabelecer um comparador ou controle definido; D – (desfecho, ou no inglês O – *Outcomes*) define-se qual(is) será(ão) o(s) desfecho(s) investigados (s).

4.2 Fontes de dados e pesquisa

O presente estudo se trata de uma *overview* de revisões sistemáticas que abordavam sobre o uso de inibidores da bomba de próton em idosos, foi realizada seguindo as recomendações PRISMA (MOHER *et al.*, 2015; SHAMSEER *et al.*, 2015) e *Cochrane* (HIGGINS; GREEN, 2011). A busca foi realizada nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e PubMed (National Library of Medicine) no qual foram utilizados os descritores do tipo Inibidores da Bomba de Prótons (*Proton Pump Inhibitors*), Revisão Sistemática (Systematic Review) e idoso (Aged). A pesquisa foi realizada pela última vez no dia 14 de maio de 2021. Foi utilizado operadores booleanos AND, OR e NOT para cruzar os descritores e obter as estratégias de buscas, conforme apresentado no quadro 2.

Quadro 2. Estratégia de busca utilizada segundo as bases de dados.

Base de dados:	Estratégia de busca:	Data de busca:	Resultados:	Selecionados:

SciELO	("Proton Pump Inhibitors" OR "Inhibitors, Proton Pump" OR "Proton Pump Inhibitor" OR "Inhibitor, Proton Pump" OR "Pump Inhibitor, Proton") AND (elderly OR old OR aged OR ancient OR old-aged OR elder OR older)	14/05/2021	56	1
PubMED	("Proton Pump Inhibitors"[Mesh] OR "Inhibitors, Proton Pump"[tiab] OR "Proton Pump Inhibitor"[tiab] OR "Inhibitor, Proton Pump"[tiab]OR "Pump Inhibitor, Proton"[tiab]) AND ("systematic review"[Publication Type] OR "systematic review"[TIAB] OR "meta-analysis"[TIAB] OR metanalysis[TIAB] OR metanalysis[TIAB] OR "meta-analise"[TIAB] OR metanalise[TIAB]) AND ("Aged"[Mesh] OR elderly[tiab] OR old[tiab] OR aged[tiab] OR ancient[tiab] OR old-	14/05/2021	99	2

	<i>aged[tiab] OR elder[tiab] OR older[tiab])</i>			
--	--	--	--	--

Autor, 2021.

4.3. Seleção de estudos:

Foram resgatados 155 estudos publicados até a data da realização da busca. Dois revisores (IO e YL) selecionaram independentemente os artigos para a triagem do texto completo com base no título e no resumo, com as discordâncias resolvidas por discussão.

- Os critérios de inclusão foram os seguintes:
 - ✓ Revisões sistemáticas publicadas em inglês e português;
 - ✓ Estudos realizados com humanos;
 - ✓ Estudos realizados com a população idosa;
 - ✓ Estudos que avaliaram segurança e efetividade dos Inibidores da Bomba de Próton em idosos;
 - ✓ Estudos cujos textos estejam disponíveis na íntegra.
- Os critérios de exclusão foram os seguintes:
 - ✓ Estudos primários (Relato de caso; Estudo de casos; Casos-controles; Estudo de coorte; Ensaio clínico controlado randomizado);
 - ✓ Estudos realizados em animais;

- ✓ Revisões sistemáticas que não abordavam o tema e publicações em idiomas diferentes do inglês e português;
- ✓ Trabalhos não disponíveis na íntegra.

A revisão de títulos e resumos, através da plataforma *Rayyan – Intelligent Systematic Review*, contou com 56 artigos incluídos. Posteriormente, foi realizada a triagem e elegibilidade através da leitura na íntegra dos artigos, avaliando texto completo que culminou com a inclusão de três revisões.

O coeficiente kappa, trata-se de um método estatístico para avaliar o nível de concordância ou reprodutibilidade entre dois conjuntos de dados. Este foi utilizada para avaliar a reprodutibilidade de concordância dos revisores, com kappa= 0,98, se classificando como concordância perfeita.

4.4 Avaliação da qualidade dos estudos incluídos

A avaliação da qualidade metodológica das revisões incluídas para síntese avaliativa foi realizada por meio do checklist internacional *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews 2* (AMSTAR 2). Essa ferramenta foi originada no ano de 2007, sendo composto por 10 domínios que geravam um score numérico representativo do grau de qualidade da revisão. No ano de 2017, o instrumento passou por modificações, mantendo os 10 domínios do AMSTAR original com algumas modificações na redação e incorporando 4 domínios. No AMSTAR 2 tornou-se possível avaliar estudo não randomizados e a classificação passou a ser realizada por níveis de confiança nos resultados, sendo eles: alto, moderado, baixo e criticamente baixo (SHEA *et al.*, 2017).

A qualidade das revisões sistemáticas incluídas apresentaram classificação de baixa a criticamente baixa de acordo com os critérios do AMSTAR 2.

4.5 Financiamento e conflito de interesse

Esse estudo foi desenvolvimento sem financiamento e não houve conflito de interesse.

5. RESULTADOS

5.1. Características das revisões sistemáticas incluídas

Todas as revisões sistemáticas incluídas foram com período de busca até 14 de maio de 2021. Foram incluídas ao fim três revisões sistemáticas. O número de estudos incluídos variou de 6 a 23, com média de 10,6. Quanto ao desenho metodológico foram incluídos diversos tipos de estudos: uma revisão inclui apenas coorte sem grupo controle (MIN LI, MDA et al., 2019) , enquanto duas incluíram estudos de coorte com e sem grupo controle (TOM D. WILSDON, 2017), ECR (Ensaio clínico randomizado) (TOM D. WILSDON, 2017) e estudos observacionais (SEPHANIE MEDLOCK et al., 2013).

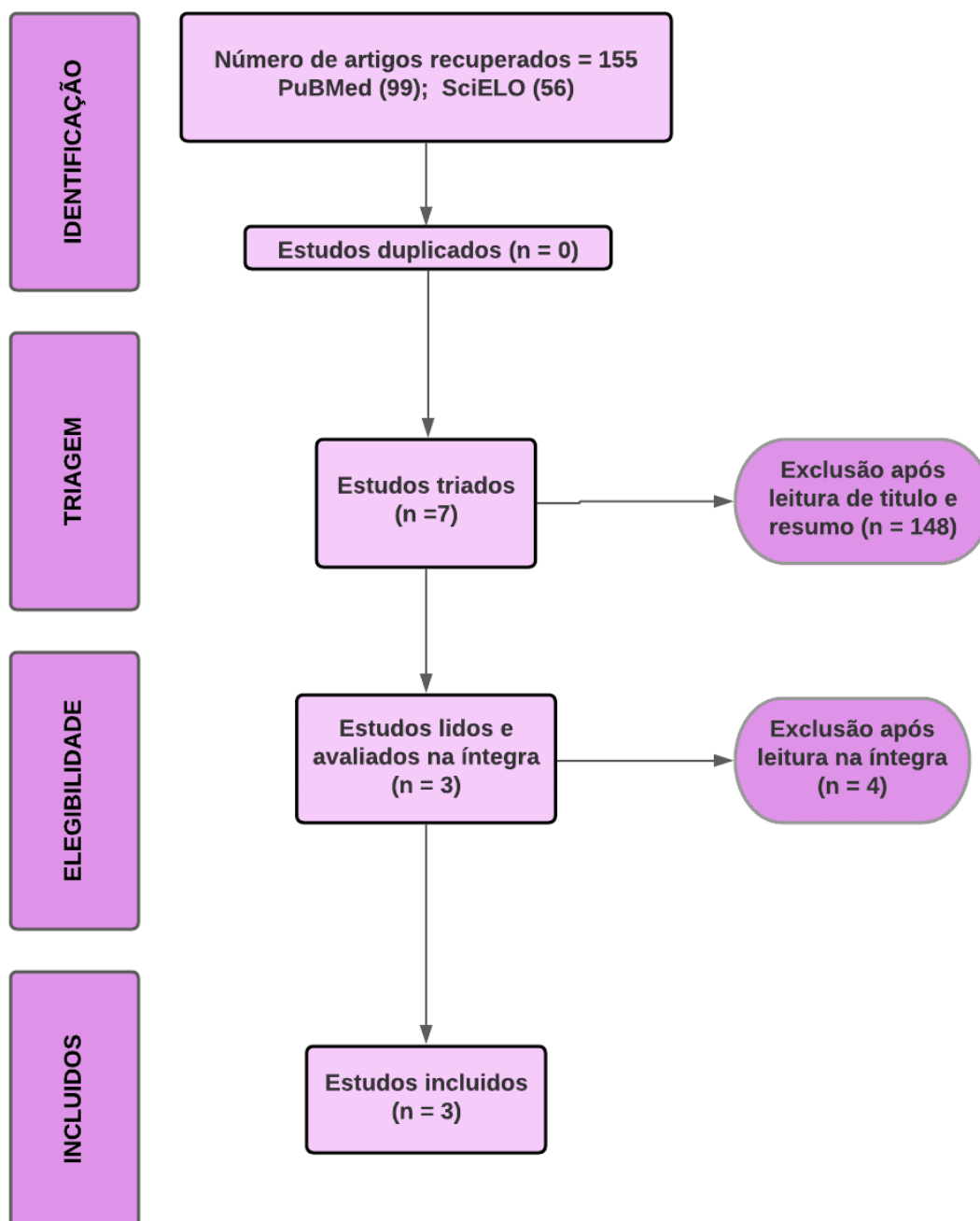


Figura 4. Diagrama PRISMA para mapeamento das revisões sistemáticas.

Quanto aos locais onde os estudos foram realizados, apresentou uma variedade de fontes, onde foi citado os registros médicos, autorrelatos e bancos de dados hospitalares (MIN LI, MDA et al., 2019; TOM D. WILSDON, 2017) e o outro estudo não informou o local.

A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada através do checklist internacional (AMSTAR 2), um instrumento originalmente desenvolvido no ano de 2007, sendo composto por 10 domínios que geravam um score numérico representativo do grau de qualidade da revisão. Em 2017, o instrumento passou por modificações, mantendo os 10 domínios do AMSTAR original com algumas modificações na redação e incorporando 4 domínios. No AMSTAR 2 tornou-se possível avaliar estudo não randomizados e a classificação passou a ser realizada por níveis de confiança nos resultados, sendo eles: alto, moderado, baixo e criticamente baixo (SHEA *et al.*, 2017).

Dentre os 3 estudos incluídos na síntese final, todos apresentaram classificação geral de confiança criticamente baixa nos resultados da revisão (MIN LI, MDA *et al.*, 2019; TOM D. WILSDON, 2017; SEPHANIE MEDLOCK *et al.*, 2013).

Tabela 1. Características das revisões sistemáticas incluídas Fonte: Autor, 2021.

Autor, ano	Foco da revisão	Período de busca	Número de estudos incluídos	Desenho metodológico dos estudos incluídos	AMSTAR
SEPHANIE MEDLOCK et al., 2013	Avaliar a efetividade dos agentes gastroprotetores na prática clínica para a prevenção da ulceração gastrointestinal relacionada ao uso de AINEs em pacientes idosos	Até 14 de março de 2013	23	Estudos observacionais	Criticamente baixa
TOM D. WILSDON et al., 2017	Avaliar a efetividade das intervenções para desprescrever IBPs inadequados em adultos mais velhos	Até janeiro de 2017	21	ECR, N-ECR	Criticamente baixa

MIN LI, MDA et al., 2019	Avaliar se o uso de IBPs aumenta o risco de demência e para obter um melhor entendimento de se o uso de IBP potencialmente influencia o risco de demência ou DA	Até fevereiro de 2018	6	N-ECR	Criticamente baixa
-----------------------------	---	-----------------------	---	-------	--------------------

Fonte: Autor (2021). Legenda: IBP = Inibidores da Bomba de Próton; DA = Doença de Alzheimer; ECR = Estudo clínico randomizado; N-ECR = Estudo clínico não-randomizado.

5.2 Desfechos clínicos de segurança e efetividade

As revisões sistemáticas incluídas buscaram avaliar o perfil de segurança e efetividade dos IBP em idosos, conforme apresentado na tabela 2. Sephanie Medlock et al., (2013) avaliaram perfil de efetividade dos agentes gastroprotetores na prática clínica para a prevenção da ulceração gastrointestinal relacionada ao uso de AINES. Tom D Wilsdon et al., (2017) também avaliaram a efetividade de IBP mas com foco nas intervenções que promovem a prescrição de IBP inadequada e avaliando sua efetividade. Min li, Mda et al., (2019) avaliaram o risco de demência ou doença de Alzheimer associado ao uso do IBP.

Quanto as populações estudadas, não houve heterogeneidade do público nos diferentes estudos. Sephanie Medlock et al., (2013), Tom D Wilsdon et al., (2017) e MIN LI, MDA et al., (2019) incluíram adultos mais velhos com idade maior ou igual que 60 anos.

Dois estudos avaliaram a efetividade, apresentando algumas variações. Um estudo avaliou a efetividade da gastroproteção para eventos gastrointestinais relacionados a AINES, avaliando período de acompanhamento e número de pacientes com e sem eventos gastrointestinais, com e sem IBP co-prescrito (SEPHANIE MEDLOCK et al., 2013). Outro estudo avaliou a efetividade quanto as intervenções incluídas como, uma estratégia de educação e promoção para toda a população, detalhamento acadêmico para médicos de clínica geral e desprescrição conduzida por geriatras em regime de internamento (TOM D WILSDON et al., 2017).

O foco da efetividade no idoso está associado em que os riscos decorrente à sua utilização podem ser superiores aos benefícios terapêuticos, sobretudo quando alternativas mais eficazes estão disponíveis ou o uso está sem indicação clara. Apesar das evidências apresentarem o IBP com um bom perfil de efetividade e baixa toxicidade, na população idosa essa avaliação deve ser com cautela para garantir que a prescrição incorreta não contribua para a ocorrência de polifarmácia, erros de medicação, interações medicamentosas em indivíduos idosos e reações adversas, principalmente as mais graves como, fraturas ósseas, diminuição da cognição,, infecções entéricas e disfunção renal (RENOM-GUITERAS; MEYER; THÜRMANN, 2015; GOMM, 2016).

No que diz respeito a prescrição de IBPs, duas revisões relataram evidências. Sephanie Medlock et al., (2013) observou que existem fatores que podem influenciar o comportamento da prescrição, como, idade, história de problemas gastrointestinais superiores, mais medicamentos simultâneos (corticosteroides, anticoagulantes, aspirina, AINES em dose alta) e duração da prescrição, podendo ser uma causa que favoreça a prescrição inapropriada. Enquanto que Tom D Wilsdon et al., (2017) relata que a adequação das prescrições de IBP deve ocorrer em todas as oportunidades, e uma tentativa de desprescrevê-los deve ser considerada quando eles forem claramente inadequados, através de intervenções como, no aumento da taxa de prescrição de IBP em baixas doses, folheto de informações para os profissionais da saúde sobre o paciente foi eficaz na redução do número de IBPs inadequados e um ambulatório especializado com foco na prescrição.

Em relação ao desfecho clínico de segurança, dentre as 3 RS incluídas, duas RS (TOM D. WILSDON, 2017; MIN LI, MDA et al., 2019) verificaram que a redução de dose ou desprescrição do IBP reduziram significativamente o risco de efeitos adversos associado ao uso de IBP.

Tabela 2. Desfechos clínicos de segurança e efetividade. Autor, 2021

Autor, ano	População	Perfil de efetividade	Reações adversas	Desfechos clínicos
SEPHANIE MEDLOCK et al., 2013	≥ 65 anos	Os resultados ajustados ao risco dos estudos nesta revisão estão em concordância com os dados dos ensaios clínicos em pacientes idosos de alto risco, apontando para a efetividade dos IBPs na prevenção de úlceras gastrointestinais em usuários de AINE.	Os efeitos adversos dos próprios agentes gastroprotetores também devem ser medidos: tanto os efeitos colaterais comuns, como distúrbios gastrointestinais, quanto o potencial para efeitos colaterais mais graves, como aumento do risco de pneumonia ou osteoporose.	Todos os estudos incluídos mostram um benefício substancial para a gastroproteção na prevenção de eventos gastrointestinais associados à terapia com AINE em pacientes idosos.
TOM D. WILSDON et al., 2017	Adultos com 65 anos e tomando IBPs inadequadamente	Dentre os estudos, apenas 2 estudos foram as únicas intervenções específicas eficazes para desprescrição de IBPs.	Doença renal crônica e aguda, hipomagnesemia e infecções como <i>Clostridium difficile</i> e pneumonia, anemia por deficiência de ferro, risco de fratura e demência.	O sucesso das intervenções em diferentes grupos populacionais, sejam pacientes comunitários, hospitalares ou residenciais, varia. Os ingredientes-chave para intervenções bem-sucedidas podem incluir a motivação do clínico e um

				modo eficaz e inspirador de entrega da mensagem a ser prescrita.
MIN LI, MDA et al., 2019	≥ 60 anos	NR	Relataram risco de demência e DA	Mostrou que o uso de IBP não foi significativamente associado ao risco de demência ou DA, porém os resultados podem ser clinicamente significativos e úteis na discussão dos riscos potenciais da terapia com IBP com os pacientes.

Fonte: Autor (2021). Legenda: NR = Não relatado.

6. DISCUSSÕES

O presente estudo reuniu e sintetizou dados de 3 revisões sistemáticas que avaliaram o perfil de segurança e efetividade do uso de Inibidores da Bomba de Próton em idosos. Dentre esses trabalhos, todos receberam baixa classificação geral de confiança nos resultados da revisão, segundo avaliação do checklist AMSTAR 2 (MIN LI, MDA et al., 2019; TOM D. WILSDON, 2017; SEPHANIE MEDLOCK ET AL., 2013), o que significa que há uma fraqueza crítica no arcabouço metodológico, logo, essas revisões forneceram várias limitações para um resumo preciso e abrangente dos resultados dos estudos disponíveis que abordam a questão de interesse.

No tocante ao desfecho de efetividade, duas revisões consideraram a prescrição adequada como parâmetro imprescindível para obtenção de desfecho positivo no uso prolongado do IBP (SEPHANIE MEDLOCK et al., 2013; TOM D. WILSDON et al., 2017). Vários estudos têm relatado que IBP são frequentemente prescritos sem indicação apropriada. Em um estudo, com análise de pré-intervenção, 66/271 pacientes estavam recebendo tratamento com um IBP prescrito na comunidade, e dentre os 66 pacientes, 36 o IBP foi prescrito de forma inadequada. Seis meses após a intervenção, 91/344 pacientes receberam prescrição de IBP na comunidade. Em apenas 45 desses 91 pacientes havia uma indicação recomendada (BATUWITAGE *et al.*, 2007).

Na revisão de Li, M.J. *et al.*, (2017) foi possível observar que o esomeprazol 40 mg separadamente aumentou a cicatrização da erosão em 46% adicionais em 4 semanas e 58% em 8 semanas acima de omeprazol 20 mg. Comparado com o lansoprazol 30 mg, o esomeprazol 40 mg melhorou a eficácia em cerca de 30% na 4ª e 8ª semanas. Para o rabeprazol 20 mg, o esomeprazol 40 mg proporcionou maiores erosões da mucosa até 8 semanas, pois a taxa de cura aumentou para o dobro. Além disso, esomeprazol 40 mg parece ter maior eficácia apenas em 4 semanas, em comparação com pantoprazol 40 mg. Assim, os IBP incluídos foram estatisticamente superiores do que o placebo para as taxas de cura endoscópica em 4 e 8 semanas.

A respeito do que foi extraído sobre a segurança e risco de reações adversas todos os estudos obtiveram desfechos clínicos significativos (MIN LI, MDA ET AL., 2019; TOM D. WILSDON, 2017; SEPHANIE MEDLOCK ET AL., 2013). Em uma coorte prospectiva, foi observado que o uso inicial de IBPs foi independentemente associado a um risco 20-50% maior de doença renal crônica incidente (LAZARUS *et al.*, 2016).

Em consonância a isso, na análise sobre o risco de lesão renal aguda em uma população mais velha, 937 pacientes com alta hospitalar, mais da metade ($n = 556$; 59%) recebeu outra prescrição de IBP nos 100 dias seguintes. Desses pacientes, 42 (7,5%) foram readmitidos no hospital com lesão renal aguda nos 120 dias seguintes (ANTONIOU *et al.*, 2015).

Diante do risco aumentado de demência entre os usuários de IBP observado nessa overview (MIN LI ET al., 2019 e TOM D. WILSDON et al., 2017), Haenisch e colaboradores (2015), concluiu que os pacientes que fizeram uso regular de algum dos IBPs mostraram um aumento significativo do risco de desenvolver qualquer demência [razão de Hazard (HR) 1,38, 95% de intervalo de confiança (IC) 1,04-1,83] e DA (HR 1,44, IC de 95% 1,01-2,06), comparado aos não usuários. Contrariando isso, GOLDSTEIN *et al.*, (2017) encontraram que o uso de IBP contínuo foi associado a um risco reduzido de declínio na função cognitiva (HR 0,78, IC 95% 0,66-0,93, $p = 0,005$) e risco reduzido de conversão para comprometimento cognitivo leve ou demência devido à DA (HR 0,82, IC 95% 0,69-0,98, $p = 0,026$).

O presente estudo apontou eventos adversos graves associado ao do uso prolongado dos IBPs. Em consonância com as evidências apontadas nessa revisão, Filho (2020) alerta que a indicação dos IBPs deve ser orientado a pacientes que se beneficiam, e para tanto, é essencial avaliar através de critérios clínicos e aplicação de ferramentas validadas que verifiquem os riscos de mortalidade por sangramento gastrointestinal superior, pneumonia adquirida no hospital e risco de infecção por *C. difficile*. Dados de uma metanálise corroboram um aumento de 65% na incidência de *C. difficile* entre os pacientes em terapia com IBP, sugerindo assim que o uso rotineiro de IBP para profilaxia de úlcera gástrica seja mais prudente (JANARTHANAN *et al.*, 2012).

Um estudo transversal com 80 pacientes sem história de fratura de quadril com acompanhamento de pelo menos 2 anos, demonstrou que os escores *T* femorais médios foram significativos entre os grupos de PPI e não usuários ($-0,44 \pm 1,11$ vs. $+0,19 \pm 0,95$, $P = 0,007$). Além disso, a frequência de osteoporose femoral e osteopenia no grupo exposto foi significativamente maior no grupo controle ($P = 0,04$) (ARJ *et al.*, 2016).

Por sua vez na avaliação metodológica, o grau de evidência dos estudos foi classificada como criticamente baixa, evidenciando mais de uma limitação relacionada a itens críticos, independentemente de limitações relacionadas a itens não críticos.

Contudo, os estudos não devem ser considerados uma síntese acurada e abrangente dos resultados dos estudos disponíveis.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através dos dados levantados foi possível inferir que apesar de perfil de efetividade adequado, o uso crônico de IBP em idosos está associado a risco aumentado de inúmeras reações adversas, incluindo doenças dos ossos, lesão renal, demência, infecção por *Clostridium difficile*, deficiência de magnésio, ferro e vitamina B₁₂, isso prediz a necessidade de racionalidade na prescrição e a indicação pelo menor período de tempo possível.

Além disso, se faz necessário uma melhor transparência e reprodutibilidade das revisões sistemáticas, levando em conta a baixa pontuação na avaliação de qualidade metodológica, através de estudos observacionais futuros que relatem resultados para facilitar orientações futuras, incluindo uma medida da diferença no risco basal entre os pacientes com e sem uso dos IBP, e avaliem os efeitos adversos, bem como os benefícios da gastroproteção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANTONIOU, T. *et al.* Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. **CMAJ Open**, 16 Apr. 2015. v. 3, n. 2, p. E166–E171. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4571830/>>. Acesso em: 17 nov. 2021.

ALI, T.; ROBERTS, D. N.; TIERNEY, W. M. Long-term Safety Concerns with Proton Pump Inhibitors. **The American Journal of Medicine**, Oct. 2009. v. 122, n. 10, p. 896–903. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19786155/>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

ARJ, A. *et al.* Proton pump inhibitors use and change in bone mineral density. **International Journal of Rheumatic Diseases**, 31 May. 2016. v. 19, n. 9, p. 864–868. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1756-185X.12866>>. Acesso em: 17 nov. 2021.

BARBOSA, M. C. N. A. *et al.* Análise do impacto da similaridade farmacocinética dos inibidores da bomba de prótons. **Revista de Casos e Consultoria**, 2020. v. 11, n. 1, p. e11133–e11133. Disponível em: <<https://periodicos.ufrn.br/casoseconsultoria/article/view/23277>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

BATUWITAGE, B. T. *et al.* Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care. **Postgraduate Medical Journal**, 1 Jan. 2007. v. 83, n. 975, p. 66–68. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17267683/>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

BISCHOFF, L. M. *et al.* INAPPROPRIATE USAGE OF INTRAVENOUS PROTON PUMP INHIBITORS AND ASSOCIATED FACTORS IN A HIGH COMPLEXITY HOSPITAL IN BRAZIL. **Arquivos de Gastroenterologia**, Mar. 2021. v. 58, n. 1, p. 32–38. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33909794/>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

BISPO, M. Aumento alarmante da incidência da diarreia associada ao clostridium difficile em Portugal. **GE Jornal Português de Gastreenterologia**, Nov. 2012. v. 19, n. 6, p. 276–277. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0872817812001166?via%3Dihub>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

BOGHOSSIAN, T. A. *et al.* Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 16 Mar. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28301676/>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

BOOKER, A. *et al.* Risk factors for dementia diagnosis in German primary care practices. **International Psychogeriatrics**, 8 Jan. 2016. v. 28, n. 7, p. 1059–1065. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26744954/>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

BRAGA L.L.B.C., ROCHA G. A., ROCHA A. M. C., QUEIROZ D. M. M. Fundamentos da Fisiopatologia da Úlcera Péptica e do Câncer Gástrico, **Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica**, Volume , 2016, Pages 731-750, ISSN , <http://dx.doi.org/10.1016/9788580391893-27> (openaccess.blucher.com.br/article-details/20136)

BRAGA, M. P.; SILVA, C. D. B. Da; ADAMS, A. I. H. **Inibidores da bomba de prótons: revisão e análise farmacoeconômica**. **Revista Saúde (Santa Maria)**, 26 Apr. 2012. v. 37, n. 2, p. 19. Disponível em: <<https://periodicos.ufsm.br/revistasaude/article/view/2963>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: **RENAME 2014**. 9a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Wannmacher, L. **Indicações e Seleção de Inibidores da Bomba de Prótons** http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Tema12-Bomba_de_Protons.pdf Brasília: Ministério da Saúde; 2012

BRISEBOIS, S.; MERATI, A.; GILIBERTO, J. P. Proton pump inhibitors: Review of reported risks and controversies. **Laryngoscope Investigative Otolaryngology**, 19 Oct. 2018. v. 3, n. 6, p. 457–462. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6302736/>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

BRUNTON, LAURENCE L; LAZO, JOHN S; PARKER, KEITH L. Goodiman, Gimán; As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 11th. **Editor: Laurence** 11. ed. Porto Alegre, AMGH; 2010:869-81

BRUNTON, LAURENCE L; LAZO, JOHN S; PARKER, KEITH L. Goodiman, Gimán; As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 11th **Ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil**: 2006. 1819. p. ilus

CAMPOS L.T. **Efeitos do uso crônico dos inibidores de prótons UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DEPARTAMENTO DE SAÚDE PÚBLICA CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO MULTIPROFISSIONAL NA ATENÇÃO BÁSICA 2016**. [S.l: s.n., s.d.]. Disponível em: <https://ares.unasus.gov.br/acervo/html/ARES/13173/1/Lilia_Teixeira_de_Campos.pdf>. Acesso em: 20 oct. 2021.

CASTRO, L. A.; DE PRADOS, C. M. A.; MARTÍNEZ, A. A. I Consideraciones prácticas en el manejo de los inhibidores de la bomba de protones. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**, 2016. v. 108, n. 3, p. 145–153. Disponível em: <<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5456157>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

COSTA *et al.* Efeitos do uso prolongado de Inibidores de Bomba de Prótons em idosos / Effects of prolonged use of Proton Pump Inhibitors in the elderly. **Brazilian Journal of Health Review**, 2021. v. 4, n. 2, p. 4248–4265. Disponível em: <<https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/25602/20371>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

CRISTINA, E. Efeitos da utilização a longo prazo de inibidores da bomba de protões. **Rcaap.pt**, 2019. Disponível em: <<https://comum.rcaap.pt/handle/10400.26/28301>>. Acesso em: 16 nov. 2021

DADO, D. N.; LOESCH, E. B.; JAGANATHAN, S. P. A Case of Severe Iron Deficiency Anemia Associated with Long-Term Proton Pump Inhibitor Use. **Current Therapeutic Research**, 2017. v. 84, p. 1–3. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28761572/>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

DAL-PAZ, K.; NAVARRO-RODRIGUEZ, T.; MORAES-FILHO, JOAQUIM PRADO. Inibidores da bomba protônica. **RBM rev. bras. med**, 2021. p. -. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-512191>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

DANZIGER, J. *et al.* Proton-pump inhibitor use is associated with low serum magnesium concentrations. **Kidney International**, Apr. 2013. v. 83, n. 4, p. 692–699. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23325090/>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

DE STROOPER B; ANNAERT W. Proteolytic processing and cell biological functions of the amyloid precursor protein. **Journal of cell science**, 2020. v. 113 (Pt 11). Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10806097/>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

ELIAS, E.; TARGOWNIK, L. E. The Clinician's Guide to Proton Pump Inhibitor Related Adverse Events. **Drugs**, 10 Apr. 2019. v. 79, n. 7, p. 715–731. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30972661/>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

ESHER, A.; COUTINHO, T. Uso racional de medicamentos, farmacêuticalização e usos do metilfenidato. **Ciência & Saúde Coletiva**, Aug. 2017. v. 22, n. 8, p. 2571–2580. Disponível em: <<https://www.scielo.org/article/csc/2017.v22n8/2571-2580/pt/>>. Acesso em: 14 nov. 2021.

EUSEBI, L. H. *et al.* Proton pump inhibitors: Risks of long-term use. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, 22 Jun. 2017. v. 32, n. 7, p. 1295–1302. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28092694/>>. Acesso em: 15 nov. 2021.

FERNANDES, P. Á.; PIRES, M. S.; GOUVÊA, A. P. Esofagite ulcerativa associada ao uso de alendronato de sódio: achados histopatológicos e endoscópicos. **Arquivos de Gastroenterologia**, Jul. 2002. v. 39, n. 3, p. 173–176.

Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/ag/a/W35QXzrfWzNkMyFQmXStFxj/?lang=pt>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

Food and Drug Administration. (2011). FDA Drug Safety Communication: Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs). Disponível em:

https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm245011.htm#Additional_Information_for_healthcare_professionals

FORGACS, I.; LOGANAYAGAM, A. Overprescribing proton pump inhibitors. **BMJ**, 3 Jan. 2008. v. 336, n. 7634, p. 2–3. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2174763/>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

FOSSMARK, R.; MARTINSEN, T. C.; WALDUM, H. L. Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors—Evidence and Plausibility. **International Journal of Molecular Sciences**, 21 Oct. 2019. v. 20, n. 20, p. 5203. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6829383/>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

GARNETT, W. R. Considerations for long-term use of proton-pump inhibitors. **American Journal of Health-System Pharmacy**, 1 Nov. 1998. v. 55, n. 21, p. 2268–2279. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9825878/>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

GOLDSTEIN, F. C. *et al.* Proton Pump Inhibitors and Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia. **Journal of the American Geriatrics Society**, 7 Jun. 2017. v. 65, n. 9, p. 1969–1974. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5797939/>>. Acesso em: 17 nov. 2021.

GOMM, W. *et al.* Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia. **JAMA Neurology**, 1 Apr. 2016. v. 73, n. 4, p. 410. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26882076/>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

GUIMARÃES, E. V.; MARGUET, C.; CAMARGOS, P. A. M. Tratamento da doença do refluxo gastroesofágico. **Jornal de Pediatria**, Nov. 2006. v. 82, n. 5. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jped/a/yvL34VfqrVFFDGqSqjstSfQ/?lang=pt>>. Acesso em: 17 nov. 2021.

HAENISCH, B. *et al.* Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, 24 Oct. 2014. v. 265, n. 5, p. 419–428. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25341874/>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

HIGGINS, J.P.T.; GREEN, S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. **West Sussex, UK: The Cochrane Collaboration**, 2011.
JANARTHANAN, S. *et al.* Clostridium difficile -Associated Diarrhea and Proton Pump Inhibitor Therapy: A Meta-Analysis. **American Journal of Gastroenterology**, Jul. 2012. v. 107, n. 7, p. 1001–1010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22710578/>>. Acesso em: 17 nov. 2021.

371229674-68

JOATAN, A. *et al.* Infecções hospitalares relacionadas ao uso de inibidores da bomba de prótons / Hospital infections related to the use of Proton Pump Inhibitors. **Brazilian Journal of Development**, 2020. v. 6, n. 5, p. 25929–25944. Disponível em: <<https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/9775/8201>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

KATZUNG, B.; MASTERS, S.; TREVOR, A. Farmacologia Básica e Clínica. **AMGH Editora Ltda**. Grupo A, Edição 13º, Porto Alegre, 2017. 788580555974. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580555974/>. Acesso em: 20 out. 2021.

KULLER, L. H. Do Proton Pump Inhibitors Increase the Risk of Dementia? **JAMA Neurology**, 1 Apr. 2016. v. 73, n. 4, p. 379. Disponível em:

<<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/2487375>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

LAGOEIRO, B. Inibidores da bomba de próton causam demência? **PEBMED**, 18 Feb. 2016. Disponível em: <<https://pebmed.com.br/inibidores-da-bomba-de-proton-causam-demencia/>>. Acesso em: 17 nov. 2021.

LAM, J. R. *et al.* Proton Pump Inhibitor and Histamine 2 Receptor Antagonist Use and Vitamin B12 Deficiency. **JAMA**, 11 Dec. 2013. v. 310, n. 22, p. 2435. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24327038/>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

LAZARUS, B. *et al.* Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. **JAMA Internal Medicine**, 1 Feb. 2016. v. 176, n. 2, p. 238. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26752337/>>. Acesso em: 17 nov. 2021.

LEITE, S. N.; VIEIRA, M.; VEBER, A. P. Estudos de utilização de medicamentos: uma síntese de artigos publicados no Brasil e América Latina. **Ciência & Saúde Coletiva**, Apr. 2008. v. 13, n. suppl, p. 793–802. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/csc/a/mGHhJt8TGmFPT4SZwSsqngh/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

LENIHAN, C. R. *et al.* Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Hip Fracture in Kidney Transplant Recipients. **American Journal of Kidney Diseases**, May. 2017. v. 69, n. 5, p. 595–601. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27866965/>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

LI, M.-J. *et al.* Comparative effectiveness and acceptability of the FDA-licensed proton pump inhibitors for erosive esophagitis. **Medicine**, Sep. 2017. v. 96, n. 39, p. e8120. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5626283/>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

LICHTENSTEIN GR. Proton Pump Inhibitors. **Gastroenterology & hepatology**, 2018. v. 14, n. 3. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29928158/>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

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 -BJSCR**, 2013. v. 5,

n. 3, p. 45–49. Disponível em:

<https://www.mastereditora.com.br/periodico/20140131_170612.pdf>.

MOHER, D.; SCHULZ, K. F.; SIMERA, I.; ALTMAN, G. D. Guidance for developers of health research reporting guidelines. **PLoS medicine**, v. 7, n. 2, 2010.

MORAES FILHO, JPP.; DOMINGUES, G. Doença do Refluxo Gastroesofágico. In: ZARTEKA, Schlioma; EISIG, Jaime Natan. **Tratado de Gastroenterologia**: Da Graduação à Pós-Graduação. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2016. Cap. 39. p. 445-457

MORSCHER, C. F.; MAFRA, D.; EDUARDO, J. C. C. The relationship between proton pump inhibitors and renal disease. **Brazilian Journal of Nephrology**, 10 Jul. 2018. v. 40, n. 3, p. 301–306. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30010692/>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

NEHRA, A. K. *et al.* Proton Pump Inhibitors: Review of Emerging Concerns. **Mayo Clinic Proceedings**, Feb. 2018. v. 93, n. 2, p. 240–246. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29406201/>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

NÓBREGA, O. De T.; KARNIKOWSKI, M. G. De O. A terapia medicamentosa no idoso: cuidados na medicação. **Ciência & Saúde Coletiva**, Apr. 2005. v. 10, n. 2, p. 309–313. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/csc/a/cYRhV9MgB6KrVxZqxbbMbjb/?lang=pt>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

NOVOTNY, M.; KLIMOVA, B.; VALIS, M. PPI Long Term Use: Risk of Neurological Adverse Events? **Frontiers in Neurology**, 8 Jan. 2019. v. 9. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30671013/>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

PEREIRA, K. G. *et al.* Polifarmácia em idosos: um estudo de base populacional. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, Jun. 2017. v. 20, n. 2, p. 335–344. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/rbepid/a/HW5m6chDzrqRpMh8xJVvDrx/?lang=pt>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

PIMENTA, LRS *et al.* USO INDISCRIMINADO DE OMEPRAZOL EM IDOSOS E A IMPORTÂNCIA DA ATENÇÃO FARMACÊUTICA. **Revista Eletrônica de Trabalhos**

Acadêmicos – UNIVERSO. 2016; 3 (1): 303-318. Disponível em: <<http://revista.universo.edu.br/index.php?journal=3GOIANIA4&page=article&op=view&path%5B%5D=3113>>. Acesso em: 14 nov. 2021

QUAMME, G. A. Recent developments in intestinal magnesium absorption. **Current Opinion in Gastroenterology**, Mar. 2008. v. 24, n. 2, p. 230–235. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18301276/>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

Recomendações Terapêuticas. (2017). Infarmed, 1–5. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1909769/Inibidores+da+Bomba+de+Protons/fe44c351-515c-4ab4-a437-689f2f8c1aae>

RENOM-GUITERAS, A.; MEYER, G.; THÜRMANN, P. A. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. **European Journal of Clinical Pharmacology**, 14 May. 2015. v. 71, n. 7, p. 861–875. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4464049/>>. Acesso em: 30 nov. 2021.

SANDERS, S. Pathogenesis and treatment of acid peptic disorders: comparison of proton pump inhibitors with other antiulcer agents. **Clinical Therapeutics**, Feb. 1996. v. 18, n. 1, p. 2–34. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8851451/>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

SCHNOLL-SUSSMAN, F.; KATZ, P. O. Clinical Implications of Emerging Data on the Safety of Proton Pump Inhibitors. **Current Treatment Options in Gastroenterology**, 27 Jan. 2017. v. 15, n. 1, p. 1–9. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28130652/>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

SCHUBERT, M. L. Functional anatomy and physiology of gastric secretion. **Current Opinion in Gastroenterology**, Nov. 2015. v. 31, n. 6, p. 479–485. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26376477/>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

SCHUBERT, M. L. Gastric acid secretion. **Current Opinion in Gastroenterology**, Nov. 2016. v. 32, n. 6, p. 452–460. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27607343/>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

SCHUBERT, M. L.; PEURA, D. A. Control of Gastric Acid Secretion in Health and Disease. **Gastroenterology**, Jun. 2008. v. 134, n. 7, p. 1842–1860. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18474247/>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

SHEA, B. J. *et al.* "AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. **TheBmj**, p. 358, 2017.

SHIN, J. M.; SACHS, G. Pharmacology of proton pump inhibitors. **Current Gastroenterology Reports**, 25 Nov. 2008. v. 10, n. 6, p. 528–534. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19006606/>>. Acesso em: 15 nov. 2021.

SKRZYDŁO-RADOMAŃSKA, B.; RADWAN, P. Dexlansoprazole – a new-generation proton pump inhibitor. **Gastroenterology Review**, 2015. v. 4, p. 191–196. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26759624/>>. Acesso em: 14 nov. 2021.

SOUSA, A. C.; VERAS, L. B. S.; FERREIRA, S. L. *et al.* Inibidores da bomba de prótons – indicativos de potencial neurodegenerativo. **Revista Interdisciplinar de Ciências Médicas** - Anais. Faculdade Uninassau – Redenção, Teresina- PI, Brasil, 2017

SOUZA, I. K. F. De *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. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, Dec. 2013. v. 26, n. 4, p. 328–334. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/abcd/a/yjrTKDQ4bxp4HjnQVbXxdpk/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

STRAND, D. S.; KIM, D.; PEURA, D. A. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. **Gut and Liver**, 15 Jan. 2017. v. 11, n. 1, p. 27–37. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27840364/>>. Acesso em: 15 nov. 2021.

THOMSON, A. B. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. **World Journal of Gastroenterology**, 2010. v. 16, n. 19, p. 2323. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20480516/>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

VAZ, A., et al. Serão os Inibidores da Bomba de Prótons fármacos seguros a longo prazo? **Boletim Terapêutico** - N o 1/2016, 1–12. Disponível em:
http://www.arslvt.minsaude.pt/uploads/document/file/2518/Boletim_IBP_Jan2016.pdf

VESTERGAARD, P.; REJNMARK, L.; MOSEKILDE, L. Proton Pump Inhibitors, Histamine H2 Receptor Antagonists, and Other Antacid Medications and the Risk of Fracture. **Calcified Tissue International**, Aug. 2006. v. 79, n. 2, p. 76–83.
 Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16927047/>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

VIEIRA, M.T.P.M; BORJA, A. **Uso contínuo de inibidores da bomba de prótons e seus efeitos a longo prazo. Revista Acadêmica Oswaldo Cruz** [S.l: s.n., março 2018.]. Disponível em:
http://revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Edicao_17_MARIANA_TOMAIN.pdf

YADLAPATI, R.; KAHRILAS, P. J. When is proton pump inhibitor use appropriate? **BMC Medicine**, 21 Feb. 2017. v. 15, n. 1. Disponível em:
 <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5319103/>>. Acesso em: 15 nov. 2021.

YANAGIHARA, G. R. *et al.* Effects of long-term administration of omeprazole on bone mineral density and the mechanical properties of the bone. **Revista Brasileira de Ortopedia (English Edition)**, Mar. 2015. v. 50, n. 2, p. 232–238. Disponível em:
 <<https://www.scielo.br/j/rbort/a/N7JZvjgKgPRbzp4vHShP8vt/?lang=pt>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

YEOMANS, N. D. The ulcer sleuths: The search for the cause of peptic ulcers. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, Jan. 2011. v. 26, p. 35–41.
 Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21199512/>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

ZATERKA, S. *et al.* HISTORICAL PERSPECTIVE OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE CLINICAL TREATMENT. **Arquivos de Gastroenterologia**, Jun. 2019. v. 56, n. 2, p. 202–208. Disponível em:
 <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31460587/>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

ANEXOS

Anexo A – Checklist PRISMA para elaboração de uma revisão sistemática ou overview.

Tópico	Nº do item	Item do checklist
Título		
Título	1	Identifique o artigo como uma revisão sistemática, meta análise ou ambos.
Resumo		
Resumo estruturado	2	Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: contexto base do trabalho científico (referencial teórico), objetivos, fonte dos dados, critérios de elegibilidade, participantes, intervenções, síntese dos métodos, avaliação do estudo; transparência dos métodos de estudo utilizados (avaliação crítica), resultados, limitações, conclusões e implicações dos principais achados no trabalho; número de registro da revisão sistemática.
Introdução		
Justificativa (Racional)	3	Descreva a justificativa da revisão dentro do contexto proposto e conhecido.
Objetivos	4	Apresente uma afirmação assertiva e explícita sobre o(s) objetivo(s) abordado(s) na revisão, com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e designs de estudo (PICOS).
Métodos		
Critérios de elegibilidade	5	Especifique as características do estudo (ex: PICOS, extensão do segmento) e as características dos relatos usadas como critérios de elegibilidade (como intervalo de tempo considerado, idioma e status de publicação), apresentando a justificativa. Especifique os critérios de inclusão e exclusão utilizados na revisão e como os estudos foram agrupados para a síntese
Fonte de informação	6	Descreva todas as fontes de informação na busca usadas na pesquisa (como base de dados de cobertura com datas de coleta, contato com autores para identificação de estudos adicionais, registros, endereços eletrônicos, organizações, lista de referência ou outras fontes de informação pesquisadas ou consultadas para identificação dos estudos). Especifique a data de quando a fonte foi pesquisada ou consultada pela última vez.

Estratégia de busca	7	Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, endereços eletrônicos e registros, incluindo qualquer limite ou filtro utilizados, garantindo a repetição da estratégia utilizada.
Processo de seleção	8	Especifique os métodos utilizados para decidir se um estudo atende os critérios de inclusão presentes na revisão, incluindo quantos revisores examinaram cada registro e cada artigo, se os revisores trabalharam de forma independente, e caso aplicável, os detalhes das ferramentas de automação utilizadas no processo.
Processo de coleta de dados	9	Especifique os métodos de coleta de dados dos artigos científicos, incluindo quantos revisores coletaram os dados de cada artigo, se os revisores trabalharam de forma independente; quaisquer processos utilizados na obtenção e confirmação de dados dos estudos investigados, e caso aplicável, os detalhes das ferramentas de automação utilizadas no processo.
Lista de dados	10a	Lista e defina todos os desfechos/resultados para os quais os dados foram pesquisados. Especifique, em cada estudo pesquisado, quais resultados eram compatíveis com qual domínio de resultados (ex: todas as medidas, momento no intervalo de tempo definido e análises), e caso não era compatível, especifique qual método foi utilizado para decidir quais resultados devem ser coletados.
Lista de dados	10b	Liste e defina todas as outras variáveis utilizadas na pesquisa dos dados (ex: participantes e características intervencionistas e fontes de financiamento). Descreva qualquer suposição ou premissa feitas sobre informações imprecisas ou incompletas.
Risco de viés em cada estudo	11	Especifique os métodos utilizados para avaliar a presença de risco de viés nos estudos incluídos na revisão, incluindo os detalhes da ferramenta(s) utilizada, quantos revisores avaliaram cada estudo e se eles trabalharam de maneira independente, e caso aplicável, os detalhes da ferramenta de automação utilizada no processo.
Medidas de efeito	12	Especifique para cada desfecho a medida de efeito (ex: <i>risk ratio</i> e diferença média) utilizada na síntese ou apresentação dos resultados.
Métodos de síntese	13a	Descreva os processos utilizados na decisão de quais estudos eram elegíveis para a elaboração da síntese (ex: a forma de tabelar as características de intervenção presentes no estudo e a comparação com os grupos planejados para cada síntese).
	13b	Descreva os métodos necessários para preparação da apresentação ou resumo dos dados coletados (ex: como a abordagem dos autores

		frente a perda de medidas de sumarização ou a conversação entre os dados coletados).
	13c	Descreva quaisquer métodos utilizados na formatação e confecção das tabelas ou qualquer forma de apresentação visual dos resultados de estudos individuais ou sínteses.
	13d	Descreva quaisquer métodos utilizados para resumir os resultados e apresente a justificativa para o(s) método(s) escolhido. Caso a meta-análise tenha sido realizada, descreva o(s) modelo (s), método(s) usados para na identificação da presença e extensão de heterogeneidade estatística e o software utilizado.
	13e	Descreva quaisquer métodos utilizados na busca de causas possíveis para a heterogeneidade entre estudos (ex: análise de subgrupos e meta regressão) .
	13f	Descreva qualquer análise de sensibilidade conduzida como forma de avaliar a força dos resultados sintetizados.
	14	Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência de forma cumulativa (como viés de publicação e relato seletivo nos estudos).
Risco de viés (bias) entre estudos	15	Descreva os métodos de análises adicionais presentes no trabalho científico (como sensibilidade ou análise de subgrupos e meta-regressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados.
Análises adicionais	15	Descreva os métodos de análises adicionais presentes no trabalho científico (como sensibilidade ou análise de subgrupos e meta-regressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados.
Resultados		
Seleção de estudos	16a	Forneça o número de estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão sistemática apresentada, com razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de um gráfico de fluxo (fluxograma).
	16b	Cite os estudos que possam atender aos critérios de inclusão, mas que foram excluídos, e explique porque estes estudos foram excluídos
	17	Cite cada estudo incluído na revisão e as suas características
Características dos estudos	18	Apresente o risco de viés para cada estudo incluído na revisão.
Risco de viés entre os estudos	19	Para todos os desfechos considerados (benefícios ou riscos), apresente para cada estudo: (a) resumo/sumário simples de dados para cada grupo de intervenção; (b) efeito estimados e suas
Resultados de estudos individuais		

		precisões (ex: intervalos de confiança) preferencialmente por meio de tabelas;
Síntese dos resultados	20a	Para cada síntese, resuma de forma breve, as características e o risco de viés entre os estudos presentes na revisão
	20b	Apresente os resultados de todas as sínteses estatísticas conduzidas na revisão. Caso a meta-análise tenha sido feita, apresente cada estimativa de síntese e a sua precisão (ex: intervalo de confiança) e as medidas de heterogeneidade estatística. Caso grupos sejam comparados, descreva a direção do efeito
	20c	Apresente os resultados de todas as investigações conduzidas, com o intuito de verificar as possíveis causas de heterogeneidade entre os estudos
	20d	Apresente o resultado de todas as análises de sensibilidade conduzidas como forma de avaliar a força dos resultados sintetizados
Relato de viés	21	Apresente os resultados da avaliação de risco de viés entre estudos. Apresente as avaliações de risco de viés decorrentes de estudos ausentes (decorrente de viés dos estudos) para cada síntese avaliada
Certeza da evidência apresentada	22	Apresente a avaliação de certeza (ou de confiança) no conjunto de evidências para cada resultado avaliado
Análise adicional	23	Apresente os resultados de análises adicionais, caso tenham sido realizadas (ex: análise de sensibilidade ou subgrupos e meta-regressão).
Discussão		
Discussão	24	Resuma os resultados principais e interprete-os; considere a sua relevância para os grupos-chave (ex: profissionais de saúde, usuário e formuladores de políticas). Discuta as implicações dos resultados para as práticas, políticas e futuras pesquisas.
Limitações	25	Discuta quaisquer limitações das evidências incluídas na revisão (ex: risco de viés), bem como dos processos de revisão usados (como identificação de pesquisa incompleta e relato de viés).
Conclusões	26	Apresente uma interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências apresentadas e as implicações para futuras pesquisas.
Outras informações		
Financiamento	27	Descreva as fontes de financiamento para a revisão sistemática e outras fontes de suporte (ex: suprimento de dados), papel dos financiadores na revisão sistemática.

Conflito de Interesse	28	Declare qualquer conflito de interesse entre os autores da revisão
Disponibilidade dos dados, código e outros materiais	29	Apresente quais dos dados encontram-se publicamente disponíveis e onde eles podem ser encontrados. Tabele e formate a coleção de dados; os dados extraídos de estudos incluídos na revisão, os dados utilizados em todas as análises, o código analítico e outros materiais utilizados na revisão.