



Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Hospital Santa Maria – Clínica Universitária de Cirurgia I

Prof. Doutor Paulo Costa

## **Efeitos negativos dos Inibidores da Bomba de Protões**

Trabalho final do Mestrado Integrado em Medicina

Orientado por:

Dr.<sup>a</sup> Aline Branco

Realizado por:

Ana Brito Seixas (nº 14513)

Ano letivo 2015/2016

## **Agradecimentos**

*Um agradecimento especial à minha orientadora, Dr.<sup>a</sup> Aline Branco, pela prestabilidade e apoio prestados ao longo de todo este processo, e que, apesar da distância, esteve sempre disponível em todas as fases da elaboração deste trabalho, além do amparo essencial quando assim se mostrou necessário.*

*Quero também agradecer aos meus pais, por todo o apoio moral e financeiro, durante este trabalho, mas especialmente ao longo destes 6 árduos, mas gratificantes anos, a quem eu devo a minha gratidão.*

# Índice

Lista de siglas	4
Resumo	5
Abstract	5
Introdução	6
Efeitos negativos dos inibidores da bomba de prótons	8
1. Hipergastrinemia e gastrite do corpo gástrico com atrofia	8
2. Neoplasia e pólipos gástricos	9
3. Infecções entéricas	9
4. Peritonite bacteriana espontânea (PBE)	9
5. Infecções respiratórias	10
6. Compromisso da absorção de minerais e vitaminas	10
a. Vitamina B12 (cobalamina)	10
b. Magnésio	10
c. Ferro e anemia	11
d. Cálcio, osteoporose e fraturas	11
7. Risco cardiovascular	11
8. Lesão renal aguda (LRA) e doença renal crônica (DRC)	12
9. Miopatias	12
10. Colite microscópica (CM)	13
Conclusão	14
Bibliografia	17

## **Lista de siglas**

*(por ordem de aparecimento no texto)*

**IBP(s)** – Inibidor(es) da bomba de prótons

**DRGE** – Doença de refluxo gastro-esofágica

**H2RA** – Antagonistas dos recetores de histamina 2

**FDA** – *Food Drug Administration*

**PBE** – Peritonite bacteriana espontânea

**PAC** – Pneumonia adquirida na comunidade

**EAM** – Enfarte agudo do miocárdio

**NIA** – Nefrite intersticial aguda

**LRA** – Lesão renal aguda

**DRC** – Doença renal crónica

**CM** – Colite microscópica

## **Resumo**

Atualmente, os inibidores da bomba de prótons (IBPs) são os fármacos mais eficazes na inibição da secreção de ácido clorídrico, pelo que se verificou um grande aumento da sua utilização nas últimas duas décadas. Dada a sua eficácia, segurança e boa tolerabilidade, associadas a um baixo custo de tratamento, estes fármacos começaram a ser amplamente utilizados, para além das suas indicações clínicas e até profilaticamente. Contudo, os IBPs associam-se a alterações a vários níveis que podem comprometer o equilíbrio do organismo, levando ao aumento da morbidade e mortalidade dos doentes, especialmente se utilizados de forma indiscriminada, prolongada e em altas doses. Os idosos são um grupo particularmente suscetível, onde esta terapêutica é mais frequentemente iniciada e mantida. Este trabalho visa então rever os impactos negativos da terapêutica com IBPs, segundo uma revisão sistemática da literatura. Foram utilizados essencialmente artigos científicos entre 2010-2016, com algumas exceções anteriores a esta data, utilizando o motor de busca PubMed. Apenas foram considerados aspetos relativos aos adultos (idade  $\geq 18$  anos).

**Palavras-chave:** Inibidores da bomba de prótons; efeitos negativos; segurança; tolerabilidade

## **Abstract**

Currently, proton pump inhibitors (PPIs) are the most effective drugs inhibiting the secretion of hydrochloric acid, so there was a large increase in their use in the past two decades. Given its effectiveness, safety and tolerability associated with a low cost of treatment, these drugs have begun to be widely used beyond its clinical indications and even prophylactically. However, PPIs are associated with changes at various levels that can compromise the balance of the organism, leading to increased morbidity and mortality of patients, especially if used indiscriminately, for a long time and in high doses. The elderly are particularly susceptible group where this therapy is most often initiated and maintained. This work attempts to review the negative impact of the therapy with PPIs, according to a systematic review. Essentially, it has been used scientific articles between 2010-2016, with a few exceptions prior to this date, using PubMed. It was only considered aspects relating to adults (age  $\geq 18$  years old).

**Key words:** Proton pump inhibitors; negative effects; safety; tolerability

## Introdução

Nas últimas décadas tem-se verificado um grande aumento da utilização dos IBPs, com aumento dos gastos em saúde e o risco de possíveis efeitos adversos [1]. Inicialmente, no início do século XX, o tratamento da doença ulcerosa e doença do refluxo gastro-esofágico (DRGE) baseava-se na prescrição de alimentos alcalinos, como leite, ovos e purés [2], mais tarde descobriu-se o bicarbonato de sódio, que melhorava os sintomas, mas não prevenia as complicações [3]. Vários fármacos foram tentados, até ao aparecimento dos antagonistas dos recetores H<sub>2</sub> (H<sub>2</sub>RA), um grande progresso na terapêutica anti-secretora. Estes bloqueiam os recetores de histamina da célula parietal gástrica, atingindo um controlo efetivo na produção de ácido, mas apesar da sua eficácia clínica não levam a uma cura completa das lesões esofágicas e gástricas, pois são incapazes de inibir completamente a secreção de ácido clorídrico [4]. Mas a grande revolução no tratamento da doença péptica ocorreu nos anos 70, com a descoberta do primeiro IBP, o timoprazole; mais tarde, em 1979, surgiu o omeprazole, com alta afinidade para a bomba de prótons das células parietais e poucos efeitos adversos [5]. Nos anos seguintes, vários estudos demonstraram melhor eficácia clínica dos IBPs sobre os H<sub>2</sub>RA, surgindo novos IBPs (pantoprazole, lansoprazole, rabeprazole e esomeprazol) [1], e nos anos 90, a sua utilização subiu 456% [6], aumentando 10 vezes, entre 1991 e 1995, no Reino Unido, com 77% de prescrições repetidas [7]. Nos Estados Unidos, em 2002, estes foram prescritos em ambulatório, a 4% dos doentes, e, em 2009, a 9,2% [8]. Segundo o IMS Health, o número de prescrições de IBPs aumentou de 146 milhões, em 2009, para 164 milhões, em 2013 [9].

A utilização excessiva destes fármacos, em ambulatório, ocorre geralmente pela não reavaliação de um doente previamente hospitalizado, com alta com esta terapêutica, ou quando não são adotadas medidas de "*step-down*" ou "*on-demand*" na prática clínica [9]. É também comum a sua prescrição "*off-label*" ou como tratamento sintomático sem diagnóstico clínico claro, sendo que 1/3 dos doentes que iniciaram um IBP, continuam a renovar as suas prescrições sem indicação para terapêutica de manutenção [9]. Nas consultas de ambulatório, em 62,9% de indivíduos sob terapêutica com IBP, não estava documentada nenhuma queixa/diagnóstico gastro-intestinal ou outra indicação apropriada [8].

Durante o internamento hospitalar, é prescrito um IBP à maioria dos doentes idosos como “gastro-proteção”, por vezes, no sentido de se evitar potenciais acusações de negligência médica [10]. Frequentemente, resulta também de uma incorreta profilaxia da úlcera de stress, noutras Unidades, que não os Cuidados Intensivos, e da não descontinuação da terapêutica após a alta hospitalar [9]. Vários estudos apontam para uma utilização de IBPs sem indicação clínica. Um estudo num departamento de medicina interna de um hospital terciário, na Grécia, mostrou que 25,4% dos doentes realizavam um IBP, sendo que 81,2% destes não tinham indicação, segundo as regulamentações nacionais, tendo alta sem instrução relativamente à duração do tratamento [11]. Noutro estudo, num hospital terciário, na Malásia, verificou-se uma incorreta prescrição de IBPs, por via endovenosa, em 52,8% dos doentes, sendo a dor abdominal inexplicada a principal causa da prescrição (76,4%) [12]. Um estudo espanhol, com 328 doentes, mostrou que a prescrição de IBPs ocorria em 28,65% na admissão hospitalar, 82,62% durante o internamento e 54,75% na alta, e 74,47%, 61,25% e 80,24%, respetivamente, tinham indicações inapropriadas [13]. Um estudo colombiano avaliou as prescrições de IBPs durante 1 mês, em 89 cidades, concluindo que 23,1% das prescrições eram inapropriadas, resultando num gasto de 2 milhões de dólares, por ano, calculado com o preço mais baixo do medicamento [14]. Em Singapura, cerca de metade dos doentes (46,5%) hospitalizados, selecionados aleatoriamente por dia, estavam sob terapêutica com IBPs, e metade destes (54,1%) não tinham indicação segundo a *Food Drug Administration* (FDA) [15].

Existe também evidência que muitos doentes com DRGE tomam doses superiores de IBP a longo prazo, sendo possível reduzir uma dose dupla para uma dose *standard*, em 80% dos casos, e uma dose *standard* para metade, em 56% [16]. Apesar das *guidelines* recomendarem adoção de estratégias de “*step-down*” e “*on-demand*”, muitos não aceitam este facto, existindo doentes que continuam a terapêutica mesmo sem evidência de patologia [9]. Num estudo recente com 90 doentes, 45% continuavam a realizar IBP, após exclusão de qualquer forma de refluxo [17].

## Efeitos negativos dos inibidores da bomba de prótons

### 1. Hipergastrinemia e gastrite do corpo gástrico com atrofia

Os níveis de gastrina basal e pós-prandial no sangue são superiores nos indivíduos a realizar IBPs, sendo mais acentuado nas mulheres, apesar de secretarem uma quantidade semelhante de ácido, relativamente à sua capacidade secretória máxima e sem relação com a duração do tratamento [18-20]. Esta diferença entre sexos parece relacionar-se com uma maior sensibilidade das mulheres à inibição da secreção de ácido clorídrico, contudo é desconhecido se tal é clinicamente significativo [18]. Um estudo, durante 15 anos, em doentes a realizar IBPs, concluiu que os níveis de gastrina se tornavam anormais ao longo do tratamento, mas com um elevado grau de variação entre todos os indivíduos [21].

A hipergastrinemia induzida pelos IBPs pode levar a uma hiperplasia das células tipo-enterocromafins; a cromogranina A é um marcador de células neuro-endócrinas, que aumenta rapidamente após o início do tratamento [18, 22-26]. Esta hiperplasia ocorre nos primeiros anos de terapêutica, entre 1-5 anos, mantendo-se depois estável [18, 21, 27, 28]. Desta forma, os níveis de cromogranina A poderão ser utilizados para avaliar as alterações proliferativas das células tipo-enterocromafins na terapêutica com IBPs a longo prazo [29].

Atualmente, não existe evidência de alterações displásicas ou neoplásicas [30], como proposto inicialmente, parecendo estas estarem associadas à infeção por *Helicobacter pylori* [31]

O desenvolvimento de gastrite atrófica predominantemente do corpo, com os IBPs, é controverso, e uma meta-análise de *Song et al.* não demonstrou diferença significativa no desenvolvimento de atrofia do corpo, entre os que realizavam e não realizavam IBPs [30]. Contudo, apesar de igualmente controverso, a maioria dos estudos aponta para um aumento do risco de desenvolver gastrite atrófica do corpo em doentes *H. pylori* positivos, relativamente aos negativos [28], verificando-se uma melhoria marcada, após erradicação da bactéria [21, 32, 33], suportando a ideia de que o *H. pylori* é o factor chave no desenvolvimento de gastrite atrófica do corpo na presença de terapêutica com IBPs [28].

## **2. Neoplasia e pólipos gástricos**

Segundo um estudo de *Zelter et al.*, é clara a associação entre o aumento de risco de desenvolver pólipos do fundo gástrico e a terapêutica com IBP, sendo este o fator de risco mais forte; no entanto, o sexo feminino e a idade são igualmente relevantes, contribuindo também para esse aumento [34]. Contudo, o risco de desenvolver gastrite atrófica do corpo ou metaplasia intestinal, em indivíduos com história de esofagite erosiva curada, associada à terapêutica a longo prazo com IBPs, não é clara, sendo fraca a evidência de que os IBPs acelerem o desenvolvimento dos mesmos. Contudo pode haver um aumento de risco de hiperplasia das células tipo-enterocromafins linear/micronodular ou difusa (simples), sendo a sua importância clínica desconhecida [30]. Até 2013, não existe qualquer evidência de que os IBPs a longo prazo aumentem o risco de displasia ou neoplasia, o que sugere uma evolução benigna destas alterações a nível gástrico [30, 34].

## **3. Infecções entéricas**

Os IBPs estão associados a grandes alterações da flora intestinal, que podem ser mais pronunciadas que as alterações verificadas com os antibióticos [35]. Contudo, com os IBPs, a variabilidade basal da flora intestinal mantém-se, não se verificando reduções a nível da sua diversidade global. As modificações da flora ocorrem por alterações de algumas taxa, como *Streptococcaceae* e *Enterococcaceae*, cruciais na resistência à colonização por *Clostridium difficile* [36], o que provavelmente facilita a germinação dos seus esporos, apesar de ainda não estar claro o mecanismo pelo qual isto ocorre [37, 38]. Os IBPs estão também associados a um aumento do risco de outras infecções entéricas, como *Samonella spp.*, *Campylobacter spp.*, entre outras [39]. Além disso, a associação de IBPs com antibioterapia aumenta significativamente o risco de desenvolver diarreia por *C. difficile*, duplicando se os antibióticos usados forem de alto risco, como fluoroquinolonas e clindamicina [40, 41].

## **4. Peritonite bacteriana espontânea (PBE)**

Vários estudos afirmam haver um aumento significativo de PBE associada à terapêutica com IBPs, em doentes com cirrose e ascite[42-46], mas dada a natureza dos estudos caso-controlo e *cohort*, não se pode estabelecer uma relação de causalidade, e não

foi demonstrado o aumento da mortalidade em doentes com PBE a realizar IBP [47]. Um estudo multicêntrico prospetivo de 2015 e uma análise retrospectiva de 2014, também afirmam não existir associação entre o aumento do risco de PBE ou da mortalidade com os IBPs [48, 49].

## **5. Infecções respiratórias**

Diversos estudos recentes afirmam que o início da terapêutica com IBPs se associa a um risco aumentado de desenvolver pneumonia, principalmente nos primeiros 30 dias de tratamento [50-52]. Este aumento também ocorre quando os IBPs são administrados profilaticamente, em doentes com hemorragia intra-craniana não traumática, e a sua gravidade depende da dose diária definida [53]. O aumento de suscetibilidade ao desenvolvimento de pneumonia deve-se, provavelmente, a uma disfunção do epitélio muco-ciliar pulmonar, induzida pela inibição da  $H^+/K^+$  ATPase presente nos pulmões [54]. Um estudo publicado em 2015 sugere um risco 1,5 vezes superior de pneumonia adquirida na comunidade (PAC), sendo este ainda maior no primeiro mês de terapêutica, independentemente da dosagem ou da idade do doente. A realização desta terapêutica associa-se também a uma necessidade 1,6 vezes superior de hospitalização por PAC [55].

## **6. Compromisso da absorção de minerais e vitaminas**

### **a. Vitamina B12 (cobalamina)**

O ácido clorídrico ajuda na libertação da cobalamina das proteínas da alimentação, permitindo a ligação à proteína-R, para eventual absorção no íleon terminal [56]. A supressão da secreção ácida pelos IBPs provoca uma diminuição da absorção de cobalamina, levando a níveis séricos sub-normais ou diminuídos, especialmente na população idosa [56-59]. Um estudo recente pioneiro, mostrou que esta terapêutica a longo prazo afeta a *performance* cognitiva, em diversos domínios, tendo o omeprazol o maior impacto e o esomeprazol o menor, o que, a longo prazo, podem predispor ao desenvolvimento de doença de Alzheimer, estando os idosos em risco acrescido [60].

### **b. Magnésio**

Apesar de raro, os IBPs podem reduzir as concentrações de magnésio, tanto com dose *standard*, como com alta dose, que, inicialmente, pode ser assintomático, mas que, a

longo prazo, pode provocar sintomas [61, 62]. Quando o déficit de magnésio é grave, pode mesmo levar alterações neurológicas e cardíacas. No caso de associação com diuréticos, existe um risco aumentado de hospitalização por hipomagnesémia [63, 64], sendo proposto por *Begley et al*, uma monitorização anual da magnesémia, juntamente com a avaliação da função renal [65]. A diminuição da concentração de magnésio é um efeito de classe, recorrendo com a substituição de um IBP por outro [66].

### **c. Ferro e anemia**

O ferro presente nos alimentos encontra-se na forma hémica (32%) e não-hémica (66%). A absorção da forma não-hémica aumenta significativamente com a acidez gástrica [67]. Os IBPs estão associados ao aparecimento de anemia [56, 67-69], com diminuição da hemoglobina ( $\geq 1\text{g/dL}$ ) e/ou do hematócrito ( $\geq 3\%$ ), se terapêutica superior a um 1 ano [68, 70].

### **d. Cálcio, osteoporose e fraturas**

Foi demonstrado um aumento do desenvolvimento de fraturas, especialmente da anca, do pulso e da coluna, com a terapêutica a longo prazo com IBPs [71-74], facto que se verifica com maior frequência com o esomeprazol e rabeprazol [75]. Este aumento parece ser 2 vezes superior, em relação à população em geral [76, 77]. O mecanismo pelo qual isto ocorre permanece dúvida. Vários estudos sugerem um aumento do número de quedas [77-79]; alguns afirmam diminuir a densidade mineral óssea [80-83], outros rejeitam esta hipótese [77, 78, 84-86]. Foi também proposto que estes fármacos interferissem no metabolismo do cálcio, mas parece que a curto prazo, a terapêutica com IBPs não reduz a absorção de cálcio, na presença de uma ingestão adequada deste mineral, contudo faltam estudos dos seus efeitos a longo prazo [87-89].

## **7. Risco cardiovascular**

A terapêutica crónica com IBPs pode aumentar o risco de enfarte agudo do miocárdio (EAM) [90-93]. Um estudo retrospectivo recente verificou haver um aumento do risco relativo de EAM (9%-16%). Nos doentes submetidos a angiografia coronária, a realizar IBP, o risco de morte cardiovascular é 2 vezes superior [92]. Pensou-se que esta associação pudesse estar relacionada com um mecanismo de interação entre os IBPs e o

clopidogrel [94], por inibição competitiva do CYP2C19 [95], mas ainda não se encontra totalmente esclarecido o significado clínico desta inibição [96].

Este aumento do risco cardiovascular associado aos IBPs é um efeito de classe, que não ocorre com os H2RA, e que se mantêm após exclusão de doentes a realizar clopidogrel [92]. No entanto, deve ter-se em conta que doentes sob terapêutica com IBPs têm mais co-morbilidades de base, nomeadamente demência, diabetes *mellitus*, doença hepática e pulmonar e doença renal crónica [94].

## **8. Lesão renal aguda (LRA) e doença renal crónica (DRC)**

Parece haver um risco aumentado de desenvolver nefrite intersticial aguda (NIA) associado à terapêutica com IBPs, a curto prazo, sendo isto corroborado pelo facto do aumento da incidência de NIA ter acompanhado o aumento da prescrição destes fármacos, parecendo ser um efeito de classe [97-101]. Além do mais, segundo *Antoniou et al.*, doentes que iniciam terapêutica com IBP têm, a curto prazo, mais do dobro do risco de hospitalização por LRA, comparativamente aos que não realizam este tratamento; apesar de apenas uma pequena percentagem de doentes, que continua a terapêutica, ser re-internado por LRA, os autores consideram existir uma relação causal com os IBPs [102].

Num artigo recente publicado em 2016, foi sugerido que, além do aumento de risco de lesão renal aguda, os IBPs são um fator de risco independente para o desenvolvimento de DRC, apesar de permanecer desconhecido o mecanismo na base desta associação [103].

## **9. Miopatias**

Embora raramente, pode haver o desenvolvimento de miopatias, tais como miosite, polimiosite e rabdomiólise, associadas aos IBPs, a curto prazo, na maioria recorrendo com a re-introdução do mesmo ou outro IBP, sugerindo um efeito de classe [104-107]. Ainda não se conhece o mecanismo pelo qual isto ocorre, mas uma possível causa pode dever-se à ligação do fármaco à  $H^+/K^+$  ATPase do músculo liso [105].

## **10. Colite microscópica (CM)**

Existe uma forte associação entre a terapêutica com IBPs e o desenvolvimento de CM colagenosa ou linfocítica [108-112], aumentando o risco com doses cumulativamente superiores [111]. Apesar de ainda não esclarecida, esta associação parece dever-se à existência de bombas de prótons no colon, o que poderá levar à inibição da atividade contráctil do epitélio e alteração da flora intestinal [108]. *Capurso et al.* verificaram que o aparecimento da CM com o lansoprazol ocorria poucas semanas após início da terapêutica, e resolvia completamente após descontinuação e substituição por outro IBP, sem necessidade de terapêutica adicional [113].

## Conclusão

Nas últimas décadas, observou-se um aumento considerável na prescrição de IBPs, existindo diversos estudos Europeus e Norte-Americanos que demonstram esta situação [114-116]. Vários estudos alertam para um excesso de utilização destes fármacos nos hospitais [13, 117, 118], havendo um que revela que 70,3% dos IBPs prescritos nas especialidades médicas faziam parte da terapêutica que o doente realizava no domicílio, enquanto 65,4% das prescrições nas especialidades cirúrgicas, eram iniciadas durante o internamento, por estarem indicadas em protocolos associados a procedimentos cirúrgicos [119]. Este excesso de utilização pode estar relacionado com a ideia de que esta terapêutica é na sua generalidade segura, o que leva, muitas vezes, à não descontinuação da mesma, por parte dos prescritores, quando os seus doentes se encontram satisfeitos [120, 121].

Contudo, está descrito, que esta terapêutica pode não ser tão segura como se pensava inicialmente, especialmente a longo prazo. Com o aumento do pH gástrico, podem ocorrer diversas alterações a nível sistémico, que por sua vez, podem influenciar negativamente o resultado terapêutico e aumentar desnecessariamente os gastos em saúde. A administração de altas doses de IBPs está fortemente associada a um elevado grau de morbidade e insucesso terapêutico [122].

Estes efeitos negativos são o aumento da gastrina no sangue, que por sua vez, pode levar a uma hiperplasia das células tipo-enterocromafins, e ao desenvolvimento de pólipos gástricos; contudo em nenhuma das situações anteriores, existe evidência de evolução maligna. Também parece haver um aumento das infeções respiratórias, especialmente nos primeiros 30 dias, relacionado com a dose diária, e das infeções entéricas, principalmente diarreia por *C. difficile*. Além disso, a diminuição do meio ácido do estômago pode comprometer a absorção de diversas vitaminas e minerais, como a vitamina B12, o magnésio, o ferro e o cálcio, que por sua vez, se associam a diversas patologias, como anemia, demência, osteoporose e fraturas, que aumentam a morbidade e mortalidade destes doentes. É também evidente o aumento de risco de patologia cardiovascular, contudo o significado clínico da interação dos IBPs com o clopidogrel permanece controverso. Tem sido também referida a ocorrência de diversas miopatias e colite microscópica associadas à utilização de IBPs, assim como de lesão renal aguda, particularmente de nefrite intersticial aguda, a curto prazo, com maior propensão para desenvolvimento de DRC, a longo prazo.

Contudo, a prevalência de todos estes efeitos negativos não é alta e os IBPs continuam a ser considerados seguros [119]. Não obstante, Maggio et al., concluíram que a utilização de altas doses de IBPs, em doentes idosos com alta hospitalar, está relacionada com um aumento independente da mortalidade, ao fim de 1 ano, o que alerta para uma prescrição mais atenta e apropriada, tendo em conta o risco/benefício da prescrição de elevadas doses de IBP a longo prazo [123]. Desta forma, na terapêutica crónica com estes fármacos, deve dar-se especial atenção a determinados grupos (idosos, doentes mal nutridos e com diversas co-morbilidades) e utilizar a dose mínima eficaz, tendo em conta as características individuais e os objetivos terapêuticos [9].

Os IBPs devem ser iniciados quando existem patologias que justifiquem uma inibição da secreção ácida e a necessidade de continuar esta terapêutica (duração/dosagem), após internamento, deve ser re-avaliada no momento da alta hospitalar. Após a prescrição, deve ser planeada a duração do tratamento e agendadas consultas de seguimento, para avaliar a necessidade de continuação da terapêutica com a dose inicial. O tratamento a longo prazo requer monitorização de potenciais efeitos adversos. [9]

A admissão no hospital proporciona uma oportunidade para iniciar ou rever a terapêutica, no entanto, a prescrição na comunidade e no hospital é dispare, levando à continuação desnecessária da medicação, por falta de comunicação entre estes sectores ou por reinício inadequado de terapêutica na admissão hospitalar [124].

Segundo a Direção-Geral de Saúde, somente algumas situações requerem o uso crónico e a longo prazo de IBP, tais como a DRGE com ou sem esofagite, mas com sintomas persistentes, úlcera péptica com episódios recorrentes ou síndrome de Zollinger-Ellison. Na terapêutica crónica, deve usar-se uma dose de manutenção ou a dose mais baixa possível para manter o doente assintomático. Nas restantes situações, deve ser reavaliado após 4-8 semanas de terapêutica, com redução gradual da dosagem, com vista à cessação do mesmo, se necessário acompanhado de H2RA ou antiácidos em SOS, no sentido de controlar a recidiva dos sintomas. [125]

Um estudo irlandês de 2015 [124] refere uma percentagem menor de prescrições inapropriadas de IBPs, o que contrasta com estudos anteriores, realçando a ideia de que deve haver uma maior consciência das *guidelines* e adoção de uma medicina mais dirigida, a fim de utilizar esta terapêutica de forma mais segura e custo-efetiva.

Um estudo italiano de 2016, em doentes a realizar IBP, com ou sem indicação, concluiu que 40% eram a favor de suspender a terapêutica, mas apenas metade destes tinham discutido esse facto com o seu médico. Quando colocada essa hipótese ao clínico, a maior parte sugeriu a suspensão abrupta do fármaco, provocando a recidiva dos sintomas, o que provavelmente explica a incapacidade da sua suspensão [126].

Uma possível sugestão para melhorar este cenário seria a educação dos profissionais de saúde e das equipas, que prescrevem esta terapêutica, com especial destaque para os médicos mais novos, que com mais frequência a iniciam, de modo que seja efetuada com critério e segundo indicações precisas. Outra estratégia, poderia ser a aplicação de um guia *on-line* que mostrasse as indicações adequadas para a utilização de um IBP, sempre que estes fossem prescritos, podendo influenciar e restringir a sua prescrição. [15] Assim como uma maior comunicação entre os diferentes profissionais de saúde, que seguem o doente, a nível hospitalar e da comunidade.

Assim, os IBPs são uma terapêutica eficaz e segura, que deve ser utilizada quando necessário, se a clínica do doente assim o justificar, com especial atenção à dosagem e duração do tratamento, evitando a continuação desnecessária do mesmo. Desta forma, deve ter-se em conta uma prescrição mais dirigida e adequada destes fármacos, no sentido de evitar possíveis efeitos adversos, diminuindo a morbilidade e mortalidade dos doentes e possibilitando uma melhoria da qualidade de vida e diminuição dos gastos em saúde.

## Bibliografia

1. Aguilera Castro, L., C. Martin de Argila de Prados, and A. Albillos Martinez, *Practical considerations in the management of proton-pump inhibitors*. Rev Esp Enferm Dig, 2016. **108**(3): p. 145-53.
2. Diaz-Rubio, M., *Historical perspective of gastric acid inhibition*. Drugs, 2005. **65** Suppl 1: p. 1-6.
3. Banic, M., et al., *Historical impact to drive research in peptic ulcer disease*. Dig Dis, 2011. **29**(5): p. 444-53.
4. Vela, M.F., *Medical treatments of GERD: the old and new*. Gastroenterol Clin North Am, 2014. **43**(1): p. 121-33.
5. Sachs, G., *Pump blockers and ulcer disease*. N Engl J Med, 1984. **310**(12): p. 785-6.
6. Guda, N.M., et al., *Use of intravenous proton pump inhibitors in community practice: an explanation for the shortage?* Am J Gastroenterol, 2004. **99**(7): p. 1233-7.
7. Bashford, J.N., J. Norwood, and S.R. Chapman, *Why are patients prescribed proton pump inhibitors? Retrospective analysis of link between morbidity and prescribing in the General Practice Research Database*. BMJ, 1998. **317**(7156): p. 452-6.
8. Rotman, S.R. and T.F. Bishop, *Proton pump inhibitor use in the U.S. ambulatory setting, 2002-2009*. PLoS One, 2013. **8**(2): p. e56060.
9. Ksiadzyna, D., A. Szelag, and L. Paradowski, *Overuse of proton pump inhibitors*. Pol Arch Med Wewn, 2015. **125**(4): p. 289-98.
10. Eid, S.M., et al., *Patterns and predictors of proton pump inhibitor overuse among academic and non-academic hospitalists*. Intern Med, 2010. **49**(23): p. 2561-8.
11. Ntaios, G., et al., *Evaluation of use of proton pump inhibitors in Greece*. Eur J Intern Med, 2009. **20**(2): p. 171-3.
12. Lai, P.S., et al., *Unexplained abdominal pain as a driver for inappropriate therapeutics: an audit on the use of intravenous proton pump inhibitors*. PeerJ, 2014. **2**: p. e451.
13. Ramirez, E., et al., *Overuse of PPIs in patients at admission, during treatment, and at discharge in a tertiary Spanish hospital*. Curr Clin Pharmacol, 2010. **5**(4): p. 288-97.
14. Machado-Alba, J., et al., *Prescribing patterns and economic costs of proton pump inhibitors in Colombia*. Colomb Med (Cali), 2013. **44**(1): p. 13-8.
15. Chia, C.T., W.P. Lim, and C.K. Vu, *Inappropriate use of proton pump inhibitors in a local setting*. Singapore Med J, 2014. **55**(7): p. 363-6.
16. Inadomi, J.M., et al., *Step-down from multiple- to single-dose proton pump inhibitors (PPIs): a prospective study of patients with heartburn or acid regurgitation completely relieved with PPIs*. Am J Gastroenterol, 2003. **98**(9): p. 1940-4.
17. Gawron, A.J., et al., *Many patients continue using proton pump inhibitors after negative results from tests for reflux disease*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012. **10**(6): p. 620-5; quiz e57.
18. Helgadottir, H., et al., *The effects of long-term therapy with proton pump inhibitors on meal stimulated gastrin*. Dig Liver Dis, 2014. **46**(2): p. 125-30.
19. Feldman, M., C.T. Richardson, and J.H. Walsh, *Sex-related differences in gastrin release and parietal cell sensitivity to gastrin in healthy human beings*. J Clin Invest, 1983. **71**(3): p. 715-20.
20. Jansen, J.B., et al., *Effect of long-term treatment with omeprazole on serum gastrin and serum group A and C pepsinogens in patients with reflux esophagitis*. Gastroenterology, 1990. **99**(3): p. 621-8.

21. Brunner, G., C. Athmann, and A. Schneider, *Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012. **36**(1): p. 37-47.
22. Robinson, M., *Review article: current perspectives on hypergastrinaemia and enterochromaffin-like-cell hyperplasia*. *Aliment Pharmacol Ther*, 1999. **13 Suppl 5**: p. 5-10.
23. Eissele, R., et al., *Gastric mucosa during treatment with lansoprazole: Helicobacter pylori is a risk factor for argyrophil cell hyperplasia*. *Gastroenterology*, 1997. **112**(3): p. 707-17.
24. Lamberts, R., et al., *Long-term omeprazole therapy in peptic ulcer disease: gastrin, endocrine cell growth, and gastritis*. *Gastroenterology*, 1993. **104**(5): p. 1356-70.
25. Rindi, G., et al., *Effects of 5 years of treatment with rabeprazole or omeprazole on the gastric mucosa*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2005. **17**(5): p. 559-66.
26. Lamberts, R., G. Brunner, and E. Solcia, *Effects of very long (up to 10 years) proton pump blockade on human gastric mucosa*. *Digestion*, 2001. **64**(4): p. 205-13.
27. Pregun, I., et al., *Effect of proton-pump inhibitor therapy on serum chromogranin a level*. *Digestion*, 2011. **84**(1): p. 22-8.
28. Lundell, L., et al., *Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015. **42**(6): p. 649-63.
29. Savarino, V., F. Di Mario, and C. Scarpignato, *Proton pump inhibitors in GORD An overview of their pharmacology, efficacy and safety*. *Pharmacol Res*, 2009. **59**(3): p. 135-53.
30. Song, H., J.W. Zhu, and D.H. Lu, *Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(12).
31. Hagiwara, T., et al., *Proton pump inhibitors and helicobacter pylori-associated pathogenesis*. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015. **16**(4): p. 1315-9.
32. Kuipers, E.J., et al., *Cure of Helicobacter pylori infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomised controlled trial*. *Gut*, 2004. **53**(1): p. 12-20.
33. van Grieken, N.C., et al., *Quantitative assessment of gastric corpus atrophy in subjects using omeprazole: a randomized follow-up study*. *Am J Gastroenterol*, 2001. **96**(10): p. 2882-6.
34. Zelter, A., et al., *Fundic gland polyps and association with proton pump inhibitor intake: a prospective study in 1,780 endoscopies*. *Dig Dis Sci*, 2011. **56**(6): p. 1743-8.
35. Imhann, F., et al., *Proton pump inhibitors affect the gut microbiome*. *Gut*, 2015.
36. Freedberg, D.E., et al., *Proton Pump Inhibitors Alter Specific Taxa in the Human Gastrointestinal Microbiome: A Crossover Trial*. *Gastroenterology*, 2015. **149**(4): p. 883-U531.
37. Britton, R.A. and V.B. Young, *Role of the intestinal microbiota in resistance to colonization by Clostridium difficile*. *Gastroenterology*, 2014. **146**(6): p. 1547-53.
38. Buffie, C.G., et al., *Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to Clostridium difficile*. *Nature*, 2015. **517**(7533): p. 205-8.
39. Leonard, J., J.K. Marshall, and P. Moayyedi, *Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression*. *Am J Gastroenterol*, 2007. **102**(9): p. 2047-56; quiz 2057.
40. Gordon, D., et al., *Incidence of Clostridium difficile infection in patients receiving high-risk antibiotics with or without a proton pump inhibitor*. *J Hosp Infect*, 2015.
41. Biswal, S., *Proton pump inhibitors and risk for Clostridium difficile associated diarrhea*. *Biomed J*, 2014. **37**(4): p. 178-83.

42. Ratelle, M., et al., *Association between proton pump inhibitor use and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites*. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2014. **28**(6): p. 330-4.
43. Miura, K., et al., *Proton pump inhibitor use is associated with spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis*. *Intern Med*, 2014. **53**(10): p. 1037-42.
44. Min, Y.W., et al., *Proton pump inhibitor use significantly increases the risk of spontaneous bacterial peritonitis in 1965 patients with cirrhosis and ascites: a propensity score matched cohort study*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014. **40**(6): p. 695-704.
45. Chang, S.S., et al., *Risk of spontaneous bacterial peritonitis associated with gastric Acid suppression*. *Medicine (Baltimore)*, 2015. **94**(22): p. e944.
46. de Vos, M., et al., *Role of proton pump inhibitors in the occurrence and the prognosis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites*. *Liver Int*, 2013. **33**(9): p. 1316-23.
47. Yu, T., et al., *Proton pump inhibitor therapy and its association with spontaneous bacterial peritonitis incidence and mortality: A meta-analysis*. *Dig Liver Dis*, 2015.
48. Mandorfer, M., et al., *Proton pump inhibitor intake neither predisposes to spontaneous bacterial peritonitis or other infections nor increases mortality in patients with cirrhosis and ascites*. *PLoS One*, 2014. **9**(11): p. e110503.
49. Terg, R., et al., *Proton pump inhibitor therapy does not increase the incidence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a multicenter prospective study*. *J Hepatol*, 2015. **62**(5): p. 1056-60.
50. Johnstone, J., K. Nerenberg, and M. Loeb, *Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010. **31**(11): p. 1165-77.
51. Oh, A.L., et al., *Indication of acid suppression therapy and predictors for the prophylactic use of protonpump inhibitors vs. histamine-2 receptor antagonists in a Malaysian tertiary hospital*. *Pharm Pract (Granada)*, 2015. **13**(3): p. 633.
52. Ho, S.W., et al., *Risk of Stroke-Associated Pneumonia With Acid-Suppressive Drugs: A Population-Based Cohort Study*. *Medicine (Baltimore)*, 2015. **94**(29): p. e1227.
53. Ho, S.W., et al., *Population-based cohort study on the risk of pneumonia in patients with non-traumatic intracranial haemorrhage who use proton pump inhibitors*. *BMJ Open*, 2014. **4**(11): p. e006710.
54. Walentek, P., et al., *ATP4a is required for development and function of the Xenopus mucociliary epidermis - a potential model to study proton pump inhibitor-associated pneumonia*. *Dev Biol*, 2015. **408**(2): p. 292-304.
55. Lambert, A.A., et al., *Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis*. *PLoS One*, 2015. **10**(6): p. e0128004.
56. Shikata, T., et al., *Use of proton pump inhibitors is associated with anemia in cardiovascular outpatients*. *Circ J*, 2015. **79**(1): p. 193-200.
57. Hirschowitz, B.I., J. Worthington, and J. Mohnen, *Vitamin B12 deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008. **27**(11): p. 1110-21.
58. Ito, T. and R.T. Jensen, *Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium*. *Curr Gastroenterol Rep*, 2010. **12**(6): p. 448-57.
59. Lam, J.R., et al., *Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency*. *JAMA*, 2013. **310**(22): p. 2435-42.
60. Akter, S., et al., *Cognitive impact after short-term exposure to different proton pump inhibitors: assessment using CANTAB software*. *Alzheimers Res Ther*, 2015. **7**(1): p. 79.

61. Shah, D.U.S., Punanm D., *Association of Proton Pump Inhibitor with Hypomagnesemia: A Cross-sectional Study at a Tertiary Care Hospital of Anand District*. Indian Journal of Clinical Practice, 2014. **25**(6).
62. Gau, J., Yang, Y., Chen, R. and Kao, T., *Uses of proton pump inhibitors and hypomagnesemia*. Pharmacoeconomics and Drug Safety, 2012. **21**: p. 553–559
63. Danziger J, W.J., Scott DJ, Lee J, Lehman L, et al., *Proton-pump inhibitor use is associated with low serum magnesium concentrations*. Kidney International, 2013. **83**: p. 692–699.
64. Zipursky, J., et al., *Proton Pump Inhibitors and Hospitalization with Hypomagnesemia: A Population-Based Case-Control Study*. Plos Medicine, 2014. **11**(9).
65. Begley, J., et al., *Proton Pump Inhibitor Associated Hypomagnasaemia - A Cause for Concern?* Br J Clin Pharmacol, 2015.
66. Cundy, T.a.M., J., *Proton pump inhibitors and severe hypomagnesemia*. Current Opinion in Gastroenterology, 2011. **27**: p. 180–185.
67. Heidelbaugh, J.J., *Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications*. Ther Adv Drug Saf, 2013. **4**(3): p. 125-33.
68. Sarzynski, E., et al., *Association between proton pump inhibitor use and anemia: a retrospective cohort study*. Dig Dis Sci, 2011. **56**(8): p. 2349-53.
69. Hashimoto, R., T. Matsuda, and A. Chonan, *Iron-deficiency anemia caused by a proton pump inhibitor*. Intern Med, 2014. **53**(20): p. 2297-9.
70. Heidelbaugh, J.J., K.L. Goldberg, and J.M. Inadomi, *Magnitude and economic effect of overuse of antisecretory therapy in the ambulatory care setting*. Am J Manag Care, 2010. **16**(9): p. e228-34.
71. Adams, A.L., et al., *Proton-pump inhibitor use and hip fractures in men: a population-based case-control study*. Ann Epidemiol, 2014. **24**(4): p. 286-90.
72. Kwok, C.S., J.K. Yeong, and Y.K. Loke, *Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication*. Bone, 2011. **48**(4): p. 768-76.
73. Ngamruengphong, S., et al., *Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. Am J Gastroenterol, 2011. **106**(7): p. 1209-18; quiz 1219.
74. Admistration, U.F.a.D., *FDA drug safety communication: Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Bone Fractures in Adults*. 2014.
75. van der Hoorn, M.M., et al., *The effect of dose and type of proton pump inhibitor use on risk of fractures and osteoporosis treatment in older Australian women: A prospective cohort study*. Bone, 2015. **81**: p. 675-82.
76. Moberg, L.M., et al., *Use of proton pump inhibitors (PPI) and history of earlier fracture are independent risk factors for fracture in postmenopausal women. The WHILA study*. Maturitas, 2014. **78**(4): p. 310-5.
77. Lewis, J.R., et al., *Long-term proton pump inhibitor therapy and falls and fractures in elderly women: a prospective cohort study*. J Bone Miner Res, 2014. **29**(11): p. 2489-97.
78. Lau, A.N., et al., *The relationship between long-term proton pump inhibitor therapy and skeletal frailty*. Endocrine, 2015. **49**(3): p. 606-10.
79. Kuschel, B.M., L. Laflamme, and J. Moller, *The risk of fall injury in relation to commonly prescribed medications among older people--a Swedish case-control study*. Eur J Public Health, 2015. **25**(3): p. 527-32.
80. Yu, E.W., et al., *Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults*. Calcif Tissue Int, 2008. **83**(4): p. 251-9.
81. Bahtiri, E., et al., *Esomeprazole use is independently associated with significant reduction of BMD: 1-year prospective comparative safety study of four proton pump inhibitors*. J Bone Miner Metab, 2015.
82. Fraser, L.A., et al., *The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study*. Osteoporos Int, 2013. **24**(4): p. 1161-8.

83. Maggio, M., et al., *Use of proton pump inhibitors is associated with lower trabecular bone density in older individuals*. Bone, 2013. **57**(2): p. 437-42.
84. Gray, S.L., et al., *Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative*. Arch Intern Med, 2010. **170**(9): p. 765-71.
85. Targownik, L.E., et al., *Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss*. Gastroenterology, 2010. **138**(3): p. 896-904.
86. Solomon, D.H., et al., *Bone mineral density changes among women initiating proton pump inhibitors or H2 receptor antagonists: a SWAN cohort study*. J Bone Miner Res, 2015. **30**(2): p. 232-9.
87. Hansen, K.E., et al., *Do proton pump inhibitors decrease calcium absorption?* J Bone Miner Res, 2010. **25**(12): p. 2786-95.
88. Wright, M.J., et al., *Inhibiting gastric acid production does not affect intestinal calcium absorption in young, healthy individuals: a randomized, crossover, controlled clinical trial*. J Bone Miner Res, 2010. **25**(10): p. 2205-11.
89. Yang, Y.X., *Chronic proton pump inhibitor therapy and calcium metabolism*. Curr Gastroenterol Rep, 2012. **14**(6): p. 473-9.
90. Shih, C.J., et al., *Proton pump inhibitor use represents an independent risk factor for myocardial infarction*. Int J Cardiol, 2014. **177**(1): p. 292-7.
91. Melloni, C., et al., *Conflicting results between randomized trials and observational studies on the impact of proton pump inhibitors on cardiovascular events when coadministered with dual antiplatelet therapy: systematic review*. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2015. **8**(1): p. 47-55.
92. Shah, N.H., et al., *Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population*. PLoS One, 2015. **10**(6): p. e0124653.
93. Freedberg, D.E., Y.X. Yang, and J.A. Abrams, *Proton Pump Inhibitors and Myocardial Infarction*. Gastroenterology, 2015. **149**(4): p. 830-3.
94. Ho, P.M., et al., *Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome*. JAMA, 2009. **301**(9): p. 937-44.
95. Scott SA, O.O.A., Hulot JS, *Antiplatelet drug interactions with proton pump inhibitors*. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 2014. **10**: p. 175–189.
96. Bhatt, D.L., et al., *Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease*. N Engl J Med, 2010. **363**(20): p. 1909-17.
97. Valluri, A., et al., *Acute tubulointerstitial nephritis in Scotland*. QJM, 2015. **108**(7): p. 527-32.
98. Sampathkumar, K., et al., *Acute interstitial nephritis due to proton pump inhibitors*. Indian J Nephrol, 2013. **23**(4): p. 304-7.
99. Harmark, L., et al., *Proton pump inhibitor-induced acute interstitial nephritis*. Br J Clin Pharmacol, 2007. **64**(6): p. 819-23.
100. Torpey, N., T. Barker, and C. Ross, *Drug-induced tubulo-interstitial nephritis secondary to proton pump inhibitors: experience from a single UK renal unit*. Nephrol Dial Transplant, 2004. **19**(6): p. 1441-6.
101. Simpson, I.J., et al., *Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis: report and analysis of 15 cases*. Nephrology (Carlton), 2006. **11**(5): p. 381-5.
102. Antoniou, T., et al., *Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study*. CMAJ Open, 2015. **3**(2): p. E166-71.
103. Lazarus, B., et al., *Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease*. JAMA Intern Med, 2016. **176**(2): p. 238-46.
104. Clark, D.W. and J. Strandell, *Myopathy including polymyositis: a likely class adverse effect of proton pump inhibitors?* Eur J Clin Pharmacol, 2006. **62**(6): p. 473-9.
105. Tanaka, K., et al., *Omeprazole-associated rhabdomyolysis*. Crit Care, 2014. **18**(4): p. 462.

106. Nozaki, M., T. Suzuki, and M. Hirano, *Rhabdomyolysis associated with omeprazole*. J Gastroenterol, 2004. **39**(1): p. 86.
107. Troger, U., et al., *Esomeprazole-induced rhabdomyolysis in a patient with heart failure*. Intensive Care Med, 2010. **36**(7): p. 1278-9.
108. Brown, W.R. and S. Tayal, *Microscopic colitis. A review*. J Dig Dis, 2013. **14**(6): p. 277-81.
109. Tong, J., et al., *Incidence, prevalence, and temporal trends of microscopic colitis: a systematic review and meta-analysis*. Am J Gastroenterol, 2015. **110**(2): p. 265-76; quiz 277.
110. Bonderup, O.K., et al., *Drug exposure and risk of microscopic colitis: a nationwide Danish case-control study with 5751 cases*. Inflamm Bowel Dis, 2014. **20**(10): p. 1702-7.
111. Masclee, G.M., et al., *Increased risk of microscopic colitis with use of proton pump inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs*. Am J Gastroenterol, 2015. **110**(5): p. 749-59.
112. Munch, A., et al., *Microscopic colitis: Current status, present and future challenges: statements of the European Microscopic Colitis Group*. J Crohns Colitis, 2012. **6**(9): p. 932-45.
113. Capurso, G., et al., *Lansoprazole-induced microscopic colitis: an increasing problem? Results of a prospective case-series and systematic review of the literature*. Dig Liver Dis, 2011. **43**(5): p. 380-5.
114. van Vliet, E.P., et al., *Inappropriate prescription of proton pump inhibitors on two pulmonary medicine wards*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2008. **20**(7): p. 608-12.
115. Mazer-Amirshahi, M., et al., *Rising rates of proton pump inhibitor prescribing in US emergency departments*. Am J Emerg Med, 2014. **32**(6): p. 618-22.
116. Solis-Garcia-del-Pozo, J., et al., *Inappropriate use of proton pump inhibitors, guidelines and clinical research*. Rev Esp Enferm Dig, 2013. **105**(6): p. 373.
117. Ahrens, D., et al., *Appropriateness of treatment recommendations for PPI in hospital discharge letters*. Eur J Clin Pharmacol, 2010. **66**(12): p. 1265-71.
118. Durand, C., K.C. Willett, and A.R. Desilets, *Proton Pump Inhibitor use in Hospitalized Patients: Is Overutilization Becoming a Problem?* Clin Med Insights Gastroenterol, 2012. **5**: p. 65-76.
119. Villamanan, E., et al., *Reasons for initiation of proton pump inhibitor therapy for hospitalised patients and its impact on outpatient prescription in primary care*. Rev Esp Enferm Dig, 2015. **107**(11): p. 652-8.
120. Mat Saad, A.Z., et al., *Proton pump inhibitors: a survey of prescribing in an Irish general hospital*. Int J Clin Pract, 2005. **59**(1): p. 31-4.
121. Forgacs, I. and A. Loganayagam, *Overprescribing proton pump inhibitors*. BMJ, 2008. **336**(7634): p. 2-3.
122. Targownik, L.E., et al., *The prevalence of and the clinical and demographic characteristics associated with high-intensity proton pump inhibitor use*. Am J Gastroenterol, 2007. **102**(5): p. 942-50.
123. Maggio, M., et al., *Proton pump inhibitors and risk of 1-year mortality and rehospitalization in older patients discharged from acute care hospitals*. JAMA Intern Med, 2013. **173**(7): p. 518-23.
124. Kelly, O.B., et al., *The Inappropriate Prescription of Oral Proton Pump Inhibitors in the Hospital Setting: A Prospective Cross-Sectional Study*. Dig Dis Sci, 2015. **60**(8): p. 2280-6.
125. Direção-Geral, d.S., *Supressão Ácida: Utilização dos Inibidores da Bomba de Protões e das sua ALternativas Terapêuticas*. <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0362011-de-30092011.aspx>, 30/09/2011. **036/2011**.
126. Pasina, L., et al., *Evidence-based and unlicensed indications for proton pump inhibitors and patients' preferences for discontinuation: a pilot study in a sample of Italian community pharmacies*. J Clin Pharm Ther, 2016.