
O AUMENTO DO RISCO DE OSTEOPOROSE ASSOCIADA AO USO CRÔNICO DOS INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA INTEGRATIVA

THE INCREASED RISK OF OSTEOPOROSIS ASSOCIATED WITH THE CHRONIC USE OF PROTON PUMP INHIBITORS: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

Isabel Cristina da Silva Carvalho¹, Marcio Tiago Cavalheiro Oliveira Junior¹, Carlos Paulo Coelho Silveira¹, José Raul Rocha de Araújo Júnior¹

¹ Universidade da Amazônia

E-mail para correspondência: isabelcarvalhofarm@gmail.com

Submetido em: 13/03/2022 e aprovado em: 29/06/2022

RESUMO

Introdução: Os Inibidores da Bomba de Prótons (IBP) surgiram nos anos de 1980, tornando-se uma das classes de medicamentos mais prescritos para prevenção e tratamento de doenças gástricas. Os IBP possuem alta segurança terapêutica e poucos efeitos adversos, porém o uso em longo prazo seja pelo uso indiscriminado através da automedicação ou pela recorrência de prescrições médicas podem levar a potenciais efeitos adversos como a má absorção de cálcio devido a supressão da secreção ácida gástrica, sendo a absorção de cálcio dependente do pH ácido do estômago o que pode levar ao surgimento da osteoporose. **Objetivo:** Avaliar o aumento do risco de osteoporose associados ao uso crônico dos inibidores da bomba de prótons. **Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica integrativa e de natureza básica, no período de 2010 a 2021, nas bases de dados do Google acadêmico, PubMed e SciELO. **Resultados e discussão:** Foram analisados 11 trabalhos que abordavam esse tema. De acordo com a análise, o uso contínuo dos IBP pode levar a deficiência na absorção de cálcio, interferência nas bombas osteoclásticas e hiperparatireoidismo, levando a perda da densidade mineral óssea, o que pode aumentar o risco de osteoporose. **Conclusões:** É fundamental reforçar sobre os perigos do excesso do uso dos IBP sobre a densidade mineral óssea e enfatizar a necessidade de estudos que esclareçam melhor seus efeitos adversos, de forma a preservar a qualidade de vida da população.

Palavras-chave: Inibidores da bomba de prótons, Osteoporose, Uso crônico.

ABSTRACT

Introduction: Proton Pump Inhibitors (PPI) emerged in the 1980s, becoming one of the most prescribed drug classes for the prevention and treatment of gastric diseases. PPIs have high therapeutic safety and few adverse effects, but their long-term use, whether through indiscriminate use through self-medication or recurrence of medical prescriptions, can lead to potential adverse effects such as calcium malabsorption due to suppression of gastric acid secretion, calcium absorption being dependent on the acidic pH of the stomach which can lead to the onset of osteoporosis. **Objective:** To assess the increased risk of osteoporosis associated

with the chronic use of proton pump inhibitors. Methods: An integrative and basic literature review was carried out, from 2010 to 2021, in the Google Academic, PubMed and SciELO databases. Results and discussion: Eleven works that addressed this topic were analyzed. According to the analysis, continued use of PPIs can lead to impaired calcium absorption, interference with osteoclastic pumps, and hyperparathyroidism, leading to loss of bone mineral density, which can increase the risk of osteoporosis. Conclusions: It is essential to reinforce the dangers of excessive use of PPIs on bone mineral density and to emphasize the need for studies that better clarify their adverse effects, in order to preserve the population's quality of life.

Keywords: Proton pump inhibitors, Osteoporosis, Chronic use.

INTRODUÇÃO

Na década de 1980, os inibidores da bomba de prótons (IBP) revolucionaram o mercado farmacêutico como prevenção e tratamento para doenças gástricas⁽¹⁾. Os IBP são medicamentos que atuam inibindo a enzima H⁺/K⁺-ATPase (bomba de prótons) levando a supressão ácida gástrica⁽²⁾. São os supressores mais potentes da secreção do ácido gástrico, nas doses usuais, esses fármacos diminuem a produção diária de ácido (basal e estimulada) em 80-95%⁽³⁾. Os principais representantes da classe dos IBP disponíveis no mercado brasileiro são: Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol, Dexlansoprazol e Esomeprazol⁽¹⁾.

Os inibidores da bomba de prótons são prescritos para o tratamento de diversas patologias gástricas como: úlceras gástricas e duodenais; doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), incluindo esofagite erosiva; distúrbios hipersecretores patológicos, incluindo a síndrome de Zollinger-Ellison, entre outros⁽³⁾.

Os IBP possuem alta segurança terapêutica e poucos efeitos adversos quando usados de forma adequada. Seus efeitos adversos podem incluir cefaléia, diarreia, tontura, sonolência e rashes⁽⁴⁾. Efeitos mais graves foram associados ao uso crônico dos IBP, tais como: deficiência na absorção de vitaminas, má absorção do cálcio pelos ossos, hipomagnesemia, fraturas, doença renal crônica, entre outros efeitos⁽⁵⁾.

Estudos demonstram que, por serem uma das classes de medicamentos mais prescritas para idosos, os IBP estão ligados ao aumento de fraturas em decorrências da osteoporose, já que esses medicamentos diminuem a absorção de cálcio devido a supressão da secreção ácida gástrica, sendo a absorção de cálcio dependente do pH ácido do estômago⁽⁶⁾.

De acordo com Arai et al.⁽⁷⁾, a utilização de IBP é associada com o aumento de risco de osteoporose, osteopenia e fraturas ósseas, além de deficiências na má absorção de vitaminas, alterações na histologia gástrica, infecções gastrointestinais, entre outras. Dessa forma é

essencial avaliar seu uso de forma prolongada, evidenciar os danos que podem causar com o uso contínuo.

MÉTODOS

O estudo foi feito por meio de uma revisão bibliográfica integrativa e de natureza básica, com o objetivo explicativo do uso crônico dos inibidores da bomba de prótons relacionado à osteoporose.

A pesquisa teve como fontes artigos científicos e monografias indexadas nas seguintes bases de dados: Google acadêmico, PubMed, SciELO (Scientific Electronic Library Online).

Para a busca foram utilizados os seguintes descritores: “Inibidores da bomba de prótons”, “Osteoporose”, “Uso crônico”. Foram realizadas pesquisas nas bases de dados com palavras chaves selecionadas e suas combinações (Inibidores da bomba de prótons AND Uso Crônico; Inibidores da bomba de prótons AND Osteoporose; Inibidores da bomba de prótons AND Uso racional; Inibidores da bomba de prótons AND Uso Crônico AND Osteoporose).

A pesquisa ocorreu nos meses de junho a novembro de 2021, por meio de filtros nas bases de dados, abrangendo o período de 2010 a 2021.

Os critérios de inclusão adotados para a pesquisa foram trabalhos publicados eletronicamente que abordavam a temática proposta na língua portuguesa e inglesa, utilizando os descritores escolhidos, de bases confiáveis e que estavam completos. Para critério de exclusão, foram excluídos trabalhos publicados anteriormente a 2010 e que tinham acesso somente por meio de pagamento.

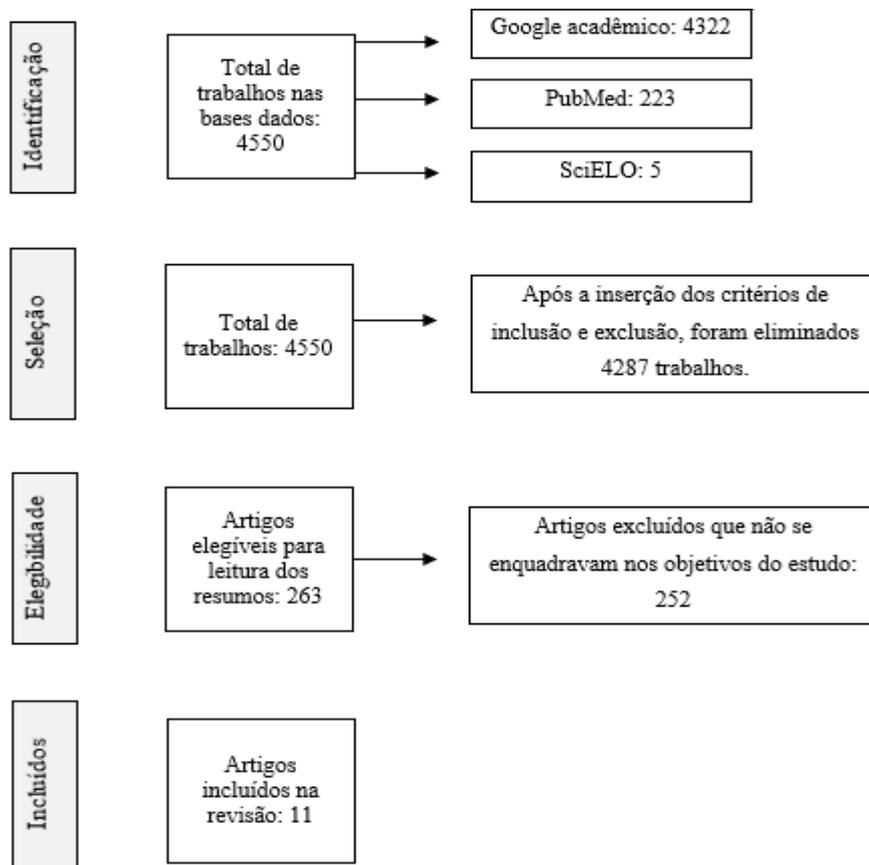
Para extração de dados, primeiro foram selecionados trabalhos onde o resumo se enquadrava no objetivo do estudo, depois da seleção foi realizada uma leitura completa do material para eliminar trabalhos que fugissem do objetivo. Os trabalhos que se enquadraram nesse perfil foram separados em três pastas e organizados em quadros no Excel, onde foram anotados o título do trabalho, autores, ano de publicação, objetivos e resultados, para serem organizados, analisados e obtidos os dados da pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Usando os descritores e suas combinações foram obtidos 4550 trabalhos indexados nas bases de dados do Google acadêmico, PubMed e SciELO. Depois da aplicação dos critérios de inclusão (trabalhos publicados eletronicamente que abordavam a temática proposta; língua

portuguesa e inglesa; descritores escolhidos; bases confiáveis, arquivos completos) e exclusão (trabalhos publicados anteriormente a 2010; acesso somente por meio de pagamento), restaram 263 trabalhos para leitura de seus resumos. Após a leitura dos resumos, foram excluídos 224 trabalhos que não se encaixavam nos objetivos do estudo, restando 11 trabalhos elegíveis (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma Metodológico



Fonte: Os autores (2021).

Os 11 trabalhos foram organizados em quadros (Quadro 1 e 2) de acordo com os objetivos da pesquisa, sendo anotados o título do trabalho, autores, ano de publicação, objetivos e resultados, para serem analisados e incluídos nesta revisão.

Quadro 1. Trabalhos levantados sobre como os IBP atuam na matriz óssea.

Título	Autores	Ano	Objetivo	Resultado
Atividade osteoclástica na	Silva, H. T. G.	2014	Aprofundar o estudo do perfil osteoclastogênico	O mecanismo de atuação dos osteoclastos requer o envolvimento

superfície de hidroxiapatite nano e microestruturada modulada pela presença de inibidores da bomba de prótons.			dos IBP em superfícies de HA micro e nanoestruturadas.	de uma bomba de prótons (vacuolar), que promove a acidificação e degradação do tecido ósseo, os IBP surgem como potenciais moduladores da atividade osteoclástica. Os IBP, dependendo da dose administrada, demonstraram uma redução na densidade, diferenciação e atividade de reabsorção osteoclástica.
Dose-dependent inhibitory effects of proton pump inhibitors on human osteoclastic and osteoblastic cell activity	Costa-Rodrigues J.; et al.	2013	Caracterizar os efeitos dependentes do tempo e da concentração de três IBP (Omeprazol, Esomeprazol e Lansoprazol) em células precursoras de osteoclastos humanos isoladas de sangue periférico e em células-tronco mesenquimais humanas (precursores de osteoblasto).	Os resultados mostraram que os IBP causaram, dependendo da dose, efeitos inibitórios em ambos os tipos de células. O perfil inibitório foi semelhante para os três PPI e para as células osteoclásticas e osteoblásticas.
Efeitos da administração em longo prazo do omeprazol sobre a densidade mineral óssea e as propriedades mecânicas do osso	Yanagihara, G. R. et al.	2015	Analisar as propriedades mecânicas e a densidade mineral óssea (DMO) de ratos submetidos ao uso de omeprazol em longo prazo.	A ingestão diária de 300 mg/Kg/dia de omeprazol diminuiu a DMO do fêmur, porém sem alterações na rigidez e na força do fêmur de ratos adultos.

Fonte: Os autores (2021).

Quadro 2. Trabalhos levantados que abordam o uso dos IBP com a osteoporose.

Título	Autor	Ano	Objetivo	Resultado
Association of Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy with Bone Fractures and effects on Absorption of Calcium, Vitamin B12, Iron, and Magnesium	Ito, T.; Jensen, R. T.	2010	Avaliar e detalhar os efeitos de longo prazo dos IBP na absorção de nutrientes.	Os dados revisados revelam a importância da investigação a longo prazo sobre a utilização dos IBP e os seus possíveis efeitos com o uso crônico que afetam a absorção de nutrientes, tais como: Cálcio, Vitamina B12, ferro e magnésio.
Chronic PPI Therapy and Calcium Metabolism	Yu-Xiao Yang	2012	Revisar as evidências publicadas sobre os potenciais mecanismos subjacentes associados aos efeitos fisiológicos da supressão ácida crônica no metabolismo	Um efeito trófico da terapia com PPI nas glândulas paratireoides foi demonstrado em vários modelos animais. No entanto, sua relevância clínica em humanos ainda não foi devidamente investigada. É óbvio que o cálcio deve ser ionizado e em solução para ser absorvido.

			do cálcio e discutir suas implicações clínicas.	Portanto, a supressão de ácido profunda pode teoricamente interferir na solubilização e absorção do cálcio. No entanto, os resultados da maioria dos estudos sobre o assunto são difíceis de interpretar ou têm aplicabilidade clínica limitada devido às limitações metodológicas.
Efeitos do uso prolongado de Inibidores de Bomba de Prótons em idosos	Costa, S. D. A. L. et al.	2021	Relacionar o uso indiscriminado dos IBP pelos idosos e os possíveis riscos oferecidos diante de sua administração prolongada.	Estudos evidenciam a relação entre os IBP e a ocorrência de demência, fraturas ósseas, hipovitaminose, disbiose, lesão renal, pneumonia e risco de eventos cardiovasculares. Devido à divergência entre os resultados das pesquisas, o risco concreto de incidência de efeitos adversos ainda permanece obscuro.
Efeitos da utilização a longo prazo de inibidores da bomba de prótons	Fragoso, E. C. S.	2019	Aferir os efeitos adversos da utilização em longo prazo dos IBP.	Os efeitos adversos da utilização e consumo continuado de IBP, aponta que são vários os efeitos para a saúde do indivíduo, sendo de destacar a hipergastrinemia, as infecções <i>C. difficile</i> , as alterações na absorção de certas vitaminas e minerais, como a hipomagnesemia, déficit de absorção de vit. B12 e cálcio (risco de osteoporose e fraturas ósseas), demência, PAC (Pneumonia adquirida na comunidade), DRC (Doença renal crônica) e SCA (Síndrome coronária aguda), os quais os médicos devem ter em linha de conta quando prescrevem IBP.
Proton Pump Inhibitors and Fracture Risk: A Review of Current Evidence and Mechanisms Involved	Thong; Ima-Nirwana; Chin.	2019	Investigar os estudos longitudinais publicados nos últimos cinco anos sobre a relação entre IBP e risco de fraturas.	A relação entre o uso de IBP a longo prazo e a fratura ainda não está clara, no entanto, o risco é mais aparente em pacientes com forte fator de risco secundário de osteoporose, como disfunção renal. Os possíveis mecanismos de fraturas induzidas por IBP incluem hipersecreção de histamina e hiperparatireoidismo devido à hipergastrinemia, bem como minerais e má absorção de vitamina B devido à hipocloridria. Os IBP também podem ter ações diretas nas células ósseas, mas os estudos são limitados.

Proton-Pump Inhibitor Use Is Not Associated With Osteoporosis or Accelerated Bone Mineral Density Loss	Targownik, L.E. et al.	2010	Determinar se os IBP aumentam o risco de fraturas, principalmente, as de quadril. E a sua relação com a osteoporose e a desmineralização mineral óssea.	O uso de IBP não parece estar associado a presença de osteoporose ou a acelerada perda de DMO. A associação entre o uso de IBP e quadril a fratura está provavelmente relacionada a fatores independentes de osteoporose.
Riscos Da Má Absorção De Vitamina B12 E Cálcio Causados Pelo Uso Prolongado Do Omeprazol Em Idosos	Liotti, A. C. C.; Ambrosio, P. A.	2015	Verificar se o seu uso prolongado em idosos pode estar relacionado com a má absorção de vitamina B12 e cálcio.	A má absorção de vitamina B12 e cálcio devido à utilização prolongada de omeprazol pelo idoso é um dos fatores de risco para a idade, pois o omeprazol eleva o pH estomacal, ocorre interferência no processo de absorção da vitamina B12 e cálcio e com o tempo isso gera no organismo a deficiência dos dois.
The Association Between Prolonged Proton Pump Inhibitors Use and Bone Mineral Density	Fattahi, M. R. et al.	2019	Avaliar a influência do uso de IBP em longo prazo sobre a densidade mineral óssea em três regiões (coluna lombar (L1- L4), quadril total e colo femoral).	O uso de longo prazo de IBP está associado a menor conteúdo mineral ósseo e a maior taxa de osteoporose no colo do fêmur. No entanto, mais estudos com avaliação devem ser realizados para esclarecer essa relação causal. Até então, não é aconselhável usar excessivamente IBP por causa do possível aumento do risco de osteoporose e do risco de fraturas.

Fonte: Os autores (2021).

MECANISMOS DE AÇÃO DOS IBP NA DESCALCIFICAÇÃO DA MATRIZ ÓSSEA

O osso é um tecido conjuntivo que está em constante remodelação óssea (formação e reabsorção), com o envelhecimento a taxa de reabsorção ultrapassa a de formação, levando a uma perda da massa óssea. A parte mineral óssea é composta em sua maioria por fosfato de cálcio que formam cristais de Hidroxiapatite. O cálcio precisa estar em meio ácido para ser solubilizado e depois absorvido⁽⁸⁾.

O mecanismo de ação dos IBP na descalcificação da matriz óssea ainda não é bem compreendido, o mais provável é que eles afetam homeostase do cálcio ao prejudicar sua absorção devido ao aumento do pH, o que leva a uma redução da disponibilidade de cálcio para incorporação na matriz óssea, diminuindo sua densidade mineral, causando um desequilíbrio na sua assimilação, resultando numa maior taxa de perda óssea^(8, 9).

No estudo experimental em modelo animal de Yanagihara et al.⁽¹⁰⁾, foi observado a desmineralização óssea do fêmur de ratos que foram submetidos a doses diárias de Omeprazol, foi avaliada a estrutura óssea de ratos que receberam diariamente omeprazol em

quatro diferentes doses (300, 200, 40e 10 $\mu\text{mol/Kg/dia}$), no período de 90 dias consecutivos Os resultados deste estudo demonstram a influência da dosagem deste medicamento na densidade mineral óssea (DMO), uma vez que o grupo que recebeu a maior dose (OMP 300) apresentou menor mineralização óssea quando comparado ao grupo controle, resultado que pode ser associado à diminuição da concentração de Ca^{++} sérica nesse grupo, o que pode sugerir uma predisposição para fraturas ósseas. Porém não foi possível determinar a dose de IBP em animais que simulam o uso humano, sendo a dose geralmente administrada em humanos de 20 mg ao dia podendo chegar a 90 mg ao dia, não se sabe qual seria a dose equivalente a essa em animais.

USO CRÔNICO DOS IBP ASSOCIADO AO SURGIMENTO DA OSTEOPOROSE

A partir da análise dos trabalhos selecionados, surgiram algumas hipóteses que ligam o uso crônico dos IBP ao desenvolvimento da osteoporose, como: má absorção de cálcio pela supressão ácida gástrica causada pelos IBP; hipergastrinemia crônica induzida pelo uso contínuo de IBP podendo levar à hiperplasia da glândula paratireóide, causando um aumento da perda de cálcio do osso; e a possível interferência dos IBP nas bombas de prótons vacuolar osteoclásticas^(11, 12, 13).

A primeira hipótese está associada com a absorção do cálcio que necessita de um pH ácido para dissolução e absorção de sua forma ionizada, a utilização dos IBP de forma prolongada afeta a absorção de cálcio por atuarem diminuindo a secreção ácida gástrica, levando a perda mineral óssea acelerada e o eventual desenvolvimento da osteoporose^(11, 14). Condições que causam aumento do pH estomacal em humanos, incluindo gastrectomia, anemia perniciososa e atrófica gastrite estão associadas com aumento da ocorrência de osteoporose e fratura óssea, e presume-se que isso seja secundário ao efeito dos baixos níveis de ácido gástrico na absorção de cálcio⁽¹⁵⁾.

A segunda hipótese descrita por Yang⁽¹³⁾ está relacionada com o paratormônio (PTH) produzido na glândula paratireóide, ele é um dos principais responsáveis pela regulação do metabolismo do cálcio nos ossos e na remodelação óssea (formação e reabsorção). Os IBPs, de forma indireta, causam a hipergastrinemia ao suprimir a liberação de somatostatina, a hipergastrinemia pode ter um efeito estimulador nas glândulas paratireoides levando há uma hiperplasia das células parenquimatosas, causando hiperparatireoidismo. O hiperparatireoidismo leva à alta e persistente liberação de PTH que induz uma reabsorção óssea

excessiva, ultrapassando a formação óssea, o que pode gerar a diminuição da DMO aumentando os riscos de osteoporose.

Outra hipótese é a de uma possível interferência dos IBP com as bombas de prótons dos osteoclastos, pois a acidificação óssea promovida pelos osteoclastos é semelhante a secreção ácida que acontece na mucosa gástrica através de uma bomba de prótons. Esta bomba exibe, contudo, um mecanismo de ação diferente que, combinado com um anti portador de íons cloreto (Cl^-), perfaz um sistema denominado ATPase vacuolar. A liberação de H^+ e Cl^- dissolve o componente mineral do osso, o conteúdo dissolvido sofre endocitose, para ser transportado e liberado no espaço extracelular⁽⁸⁾. Os IBP podem potencialmente afetar a reabsorção óssea, inibindo o sistema de transporte de prótons osteoclástico, esse efeito pode ser benéfico na densidade mineral óssea, mas, no entanto, pode também aumentar o risco de fratura através da inibição da reparação de microfraturas^(11, 15).

De acordo com o estudo transversal analítico de Fattahi et al.⁽¹⁶⁾ foi verificado se os usuários de IBP eram mais propensos a desenvolver alterações na DMO. O estudo utilizou 394 pacientes, sendo que 133 eram portadores de DRGE e faziam uso crônico de IBP no mínimo há dois anos e 261 pacientes que estavam saudáveis e não usaram IPB nos últimos dois anos. Foram medidos a DMO de todos os pacientes em três regiões (colo femoral, total quadril e a coluna lombar) e foram utilizados os padrões de classificação da OMS: osteopenia (T-score: entre $-1,0$ e $-2,5$) e osteoporose (T-score $\leq -2,5$). Os dados obtidos da lombar e região total do quadril não mostraram diferença significativa entre indivíduos que faziam uso crônico dos IBP e os indivíduos saudáveis, porém houve diferença significativa no colo femoral levando a associar que o uso contínuo dos IBP pode estar ligado a osteopenia e osteoporose. Porém não foi possível identificar o mecanismo que causou a DMO no colo femoral.

Como a ação do uso crônico dos IBP ao possível surgimento da osteoporose ainda é indefinida, mais estudos seriam úteis para entender seu mecanismo de ação preciso que explique tal relação na DMO. As revisões atuais sugerem que o risco é mais aparente em pacientes com forte fator de risco secundário de osteoporose, como disfunção renal. Os possíveis mecanismos de fraturas induzidas por IBP incluem hipersecreção de histamina e hiperparatireoidismo devido à hipergastrinemia, bem como minerais e má absorção de vitamina B devido à hipocloridria. Os IBP também podem ter ações diretas nas células ósseas, mas os estudos são limitados. Considerando a possível carga de fratura, saúde óssea e estado mineral dos pacientes,

o uso de IBP a longo prazo deve ser monitorado regularmente. A profilaxia de rotina para a osteoporose é sugerida para usuários de IBP para evitar fraturas osteoporóticas^(6, 17).

CONCLUSÃO

A presente revisão teve como objetivo avaliar o aumento do risco de osteoporose associado ao uso crônico dos inibidores da bomba de prótons. Os IBP por atuarem inibindo a secreção ácida gástrica, são umas das classes mais utilizadas para doenças do trato digestivo.

Conforme abordado neste trabalho, o uso contínuo dessa classe de medicamento pode causar deficiência na absorção de cálcio, interferência nas bombas osteoclásticas e hiperparatireoidismo. Isso impacta diretamente na microarquitetura óssea, levando a perda de sua densidade podendo aumentar o risco de osteoporose.

Embora existam diversos estudos que procuram relacionar o uso contínuo dos IBP com a osteoporose, em sua maioria esses estudos são modelos observacionais, estudo de caso e revisões sistemáticas. Cada estudo levou a conclusões diferentes, mas todos apontam que os efeitos a longo prazo dos IBP podem levar a complicações clínicas relevantes. Sendo necessários estudos mais aprofundados e claros para compreensão dos mecanismos que levam ao aumento do risco da osteoporose.

O farmacêutico tem papel fundamental na orientação sobre o uso racional dos IBP, sugerir alternativas terapêuticas, esclarecer dúvidas para os pacientes, orientar sobre o perigo da automedicação, identificar erros e interações medicamentosas na prescrição e promover a educação em saúde. É fundamental reforçar sobre os perigos do excesso do uso dos IBP sobre a DMO e enfatizar a necessidade de estudos que esclareçam melhor seus efeitos adversos, de forma a preservar a qualidade de vida da população.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salgado AL, Palma ALR, Ramos LP, Miranda PE, Oliveira FG, Cortelli AFD, Fernandes WS, Lapena SAB. Uso indiscriminado de inibidores da bomba de prótons em receituários de medicamentos de uso contínuo. *Brazilian Journal of Health Review*. v 2, n 6. 2019. p.5883-5897.
2. Lima APV, Neto Filho MA. Efeitos em longo prazo de inibidores da bomba de prótons. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, 2013. V.5, n.3, pp.45-49.

3. Bruton LL, Chabner BA, Knollman BC. As Bases Farmacológicas Da Terapêutica De Goodman & Gilman. 12. ed. AMGH Editora Ltda. Porto Alegre. 2012. 2101p.
4. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang & Dale: Farmacologia. 8. ed. Rio de Janeiro. Elsevier Editora Ltda. 2016. 1939 p.
5. Costa SDAL, Marques LF, Aleixo AG, Da Silva LF, Santos NVP, Caramalac Jr AR, Ayres AMN. Efeitos do uso prolongado de Inibidores de Bomba de Prótons em idosos. Brazilian Journal of Health Review, v. 4, n. 2, p. 4248-4265, 2021.
6. Bandeira VAC, Assmann APG, Rosa F, Maron LC, Grando T, Oliveira KR. Riscos relacionados ao uso prolongado de inibidores da bomba de prótons: uma revisão. 2013.
7. Arai AE, Gallerani SMC. Uso crônico de fármacos inibidores da bomba de prótons: Eficácia clínica e efeitos adversos. Monografia (Especialização em Farmacologia). Centro Universitário Filadélfia. Londrina, 2011.
8. Silva HTG. Atividade osteoclástica na superfície de hidroxiapatite nano e microestruturada modulada pela presença de inibidores da bomba de prótons. Faculdade De Engenharia Da Universidade Do Porto. Porto. 2014.
9. Costa-Rodrigues J, Reis S, Teixeira S, Lopes S, Fernandes MH. Dose-dependent inhibitory effects of proton pump inhibitors on human osteoclastic and osteoblastic cell activity. Faculdade de Medicina Dentaria. Universidade do Porto. Portugal. 2013.
10. Yanagihara GR, Paiva AG, Penoni AC. O. Efeitos da administração em longo prazo do omeprazol sobre a densidade mineral óssea e as propriedades mecânicas do osso. Revista Brasileira de Ortopedia, v. 50, n. 2, p. 232-238. 2015.
11. Fragoso ECS. Efeitos da utilização a longo prazo de inibidores da bomba de prótons. Tese de Doutorado. Instituto Universitário Egas Moniz. Lisboa. 2019.
12. Targownik LE, Lix LM, Leung S, Leslie WD. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. Gastroenterology. University of Manitoba. Canada. 2010.
13. Yang YX. Chronic Proton Pump Inhibitor Therapy and Calcium Metabolism. Curr Gastroenterol Rep 14, 473–479. 2012.
14. Liotti ACC, Ambrosio PA. Riscos Da Má Absorção De Vitamina B12 E Cálcio Causados Pelo Uso Prolongado Do Omeprazol Em Idosos. Centro de Pós-Graduação Oswaldo Cruz. 2015.

15. Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Reports*. 2010. v. 12, n. 6, p. 448-457.
16. Fattahi MR, Niknam R, Shams M, Anushiravani A, Taghavi AS, Omrani GR, Mahmoudi L. The Association Between Prolonged Proton Pump Inhibitors Use and Bone Mineral Density. *Risk Manag Healthc Policy*. Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran 2019.
17. Thong BKS, Ima-Nirwana S, Chin KY. Proton Pump Inhibitors and Fracture Risk: A Review of Current Evidence and Mechanisms Involved. *Int J Environ Res Public Health*. Universiti Kebangsaan Malaysia Medical Centre. Malaysia. 2019.