



DISTÚRBIOS GERADOS PELO USO CONTÍNUO DE INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS: revisão integrativa de literatura

Mário Lorensoni Neto¹

Otiliana Farias Martins²

Resumo: Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) têm sido cada vez mais usados nas últimas décadas e há preocupações sobre o uso excessivo e os numerosos efeitos colaterais relatados. Objetivo foi analisar os possíveis distúrbios gerados pelo uso contínuo de inibidores de bomba de prótons. O método de pesquisa foi um revisão integrativa de literatura, cujos critérios de inclusão foram artigos publicados entre os anos de 2014-2022, disponíveis na íntegra, nos idiomas inglês, espanhol e português, que abordassem a temática proposta. Muitos pacientes têm indicações apropriadas para uso prolongado de IBP que podem superar os riscos discutidos acima. No entanto, uma grande proporção de usuários de IBP sem indicação não apresenta benefícios que superem qualquer risco de efeitos colaterais e isso é uma grande preocupação. Como alguns dos efeitos colaterais potenciais podem ter um tempo de incubação de anos ou mesmo décadas, os riscos e benefícios de iniciar o uso prolongado de IBP devem ser cuidadosamente considerados. Essa consideração geral sobre o tratamento médico de longo prazo parece especialmente relevante em indivíduos mais jovens que podem iniciar o uso de IBP que pode durar longo prazo. Nas considerações finais, foi observado que os riscos e benefícios do uso prolongado de IBP devem ser cuidadosamente considerados, especialmente em pacientes jovens, cujo tratamento com essas drogas pode durar muitos anos, em virtude dos efeitos adversos a ele inerentes, com o uso a longo prazo.

Palavras-chaves: Complicações. Efeitos adversos. Efeitos colaterais. Inibidores da bomba de prótons.

Introdução

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) são inibidores irreversíveis amplamente usados da adenosina trifosfatase H⁺/K⁺ (ATPase), a etapa final da secreção de ácido gástrico pelas células parietais no estômago. Nas últimas décadas, o uso dessas drogas aumentou em muitos países devido à expansão de seu papel como drogas de escolha no tratamento de

¹ Pós-graduado em Ciências da Longevidade Humana pela Faculdade Stella Maris. Pesquisa sobre distúrbios gerados pelo uso contínuo de inibidores de bomba de prótons. mario_lorensoni@hotmail.com

² Graduada em Pedagogia pela Universidade Federal do Ceará, Bacharel em Serviço Social. Mestre em Administração pela Universidade Federal do Ceará. otilianamartins@gmail.com

distúrbios relacionados à acidez gástrica, como úlcera péptica, úlceras gastroesofágicas, síndrome de Zollinger-Ellison, úlceras associadas a drogas anti-inflamatórias não esteroides e erradicação de *Helicobacter pylori* (YIBIRIN et al., 2021).

Em última análise, os IBPs funcionam para diminuir a secreção ácida no estômago, o intestino delgado proximal absorve essas drogas e, uma vez em circulação, afeta as células parietais do estômago. As células parietais contêm a enzima H⁺/K⁺ ATPase, a bomba de prótons, que os IBPs bloqueiam (STRAND, KIM, PEURA, 2017).

Esta enzima serve como a etapa final da secreção ácida no estômago; curiosamente, os IBPs são pró-fármacos ativados somente após sofrerem uma clivagem catalisada por ácido nos canalículos secretores ácidos das células parietais (WARD, KEARNS, 2013).

As enzimas hepáticas P450 degradam os IBPs conforme menciona Yibirin et al. (2021); embora existam pequenas variações nas enzimas P450 exatas que são dominantes na degradação da variedade de IBPs, a maioria degrada predominantemente pela ação do CYP2C19. A compreensão do metabolismo dos IBPs, segundo El Rouby, Lima e Johnson, (2018), permite entender por que alguns funcionam melhor para alguns indivíduos do que para outros, por exemplo, aqueles de etnia asiática tendem a ter maior biodisponibilidade de IBPs e, portanto, devem ser administrados inicialmente com dosagens mais baixas; além disso, à medida que se envelhece, a biodisponibilidade dos IBPs aumenta e, portanto, as dosagens em idosos também devem ser monitoradas de perto e ajustadas de acordo. Enquanto outros medicamentos podem reduzir a secreção de ácido no estômago, os IBPs representam os medicamentos mais potentes para redução de ácido.

De acordo com Miller et al. (2018), os IBPs bloqueiam a etapa terminal na produção de ácido, bloqueando 70% a 80% das bombas de potássio ativas na membrana apical das células parietais gástricas e, assim, inibindo a secreção de hidrogênio no lúmen gástrico; novas bombas são constantemente sintetizadas, um processo que leva de 36 a 96 horas. Embora cada um dos IBPs disponíveis tenha capacidades de ligação sutilmente diferentes, os IBPs de liberação retardada em geral fornecem eficácia máxima no controle do pH intragástrico quando tomados com o estômago vazio por 30 a 60 minutos. Para Chubineh e Birk (2012), os inibidores da bomba de prótons (IBPs) continuam a ser a base do tratamento de doenças relacionadas à acidez, especialmente a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), sem eles, muitos pacientes experimentaríamos uma grande diminuição em sua qualidade de vida.

Segundo Schnoll-Sussman, Niec e Katz (2020), os IBPs são usados com mais frequência para o tratamento agudo e de longo prazo da DRGE, sendo muito superiores a qualquer outro agente nessa doença, quando necessário, a terapia de longo prazo é eficaz no

controle dos sintomas, reduzindo a doença erosiva recorrente e as estenoses pépticas, retardando progressão do esôfago de Barrett para displasia e manutenção da remissão completa da metaplasia intestinal (e displasia) após ablação por radiofrequência para displasia no esôfago de Barrett.

Para Wijarnpreecha et al. (2017), os IBPs são eficazes e muitas vezes salvam vidas na prevenção de sangramento gastrointestinal (GI) em pacientes em uso de aspirina, terapia antiplaquetária dupla, antiinflamatórios não esteroides, varfarina e anticoagulantes mais recentes.

De acordo com Schnoll-Sussman, Niec e Katz (2020), não obstante a eficácia dos IBPs, há pouco debate de que as diretrizes de prescrição recomendadas nem sempre são seguidas, portanto, os IBPs são frequentemente prescritos em excesso, às vezes em doses mais altas e por períodos mais longos do que o indicado ou necessário. Isso pode ser particularmente verdadeiro em pacientes tratados empiricamente com base apenas na apresentação clínica.

Como por muito tempo se acreditou que essa classe de drogas era essencialmente livre de efeitos colaterais, há muitos pacientes sem indicação clara inicial ou contínua para uso nos quais não foram feitas tentativas de redução da dosagem ou desmame, isso tem sido destacado por inúmeros relatos de eventos adversos relacionados ao uso de IBPs, alguns deles potencialmente bastante graves (YIBIRIN et al., 2021).

Segundo Scarpignato *et al* (2016), a Food and Drug Administration (FDA) relatou diversos eventos adversos relacionados aos IBPs, incluindo aqueles relacionados a fraturas de ossos longos, interação com cladograma, infecções entéricas e hipomagnesemia. Mais recentemente, as preocupações com os IBPs e eventos cardiovasculares ressurgiram, assim como questões relacionadas à doença renal crônica, demência, câncer e redução da expectativa de vida. Esses estudos relatam um aumento estatístico nos eventos adversos associados aos IBPs; no entanto, muitas vezes carecem de evidências estatísticas suficientes para eliminar variáveis de confusão e determinar a verdadeira causalidade. Em muitos casos, os eventos adversos são pouco frequentes e não se encaixam em nossa experiência clínica (YIBIRIN et al., 2021).

Assim sendo, diante destas circunstâncias apresentadas, o objetivo desta revisão integrativa é a de analisar os possíveis distúrbios gerados pelo uso contínuo de inibidores de bomba de prótons.

Método

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura. O estudo seguiu as cinco

etapas do processo de elaboração de revisão integrativa: (1) identificação do problema de pesquisa e elaboração da pergunta norteadora, (2) busca dos estudos na literatura, (3) avaliação dos dados encontrados nos estudos selecionados, (4) análise de dados com síntese e (5) apresentação da revisão integrativa (HOPIA et al., 2016).

A pergunta norteadora do estudo foi: “O uso contínuo das IBPs implica em consequências para a saúde do paciente? ”

A busca foi realizada no PubMed, Bireme e Scielo no mês de março de 2023. A estratégia de busca iniciou-se com a seleção de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) pertinentes à pergunta norteadora. Para a busca no PubMed foram utilizados os *Medical Subject Headings* (MeSH) e os marcadores booleanos *AND* e *OR* para cruzar os descritores da seguinte forma: “X *AND* Y”, “X *AND* Z”.

A busca na Scielo e na PubMed se deu a partir dos seguintes descritores: *inibidores da bomba de prótons, efeitos adversos, complicações, doenças gástricas, tratamento*. Salienta-se que os descritores supracitados se encontram nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Os critérios de inclusão consistiram em artigos publicados entre 2014 e 2022, disponíveis na íntegra, nos idiomas inglês, espanhol e português, um estudo em francês foi considerado, que abordassem a temática proposta. Excluíram-se editoriais, cartas ao editor, estudos de revisão, teses, dissertações, artigos repetidos e que não correspondessem à temática. A partir da estratégia de busca adotada neste estudo, critérios de inclusão e exclusão predefinidos foram relacionados 16 artigos para compor a amostra.

O processo de busca e seleção dos estudos seguiu as recomendações PRISMA (MOHER et. al., 2009) e está representado na Figura 1.

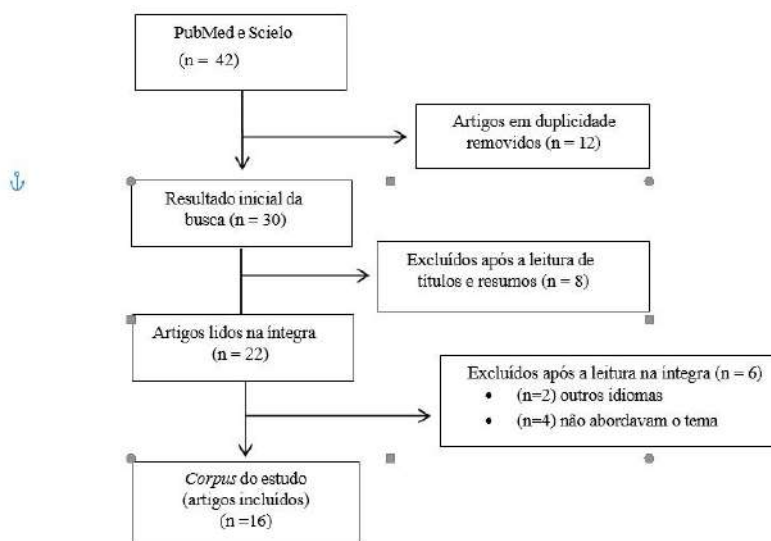


Figura 1. Diagrama PRISMA

Nota: Fluxograma adaptado do Modelo de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (MOHER et. al., 2009).

Discussão

Como o uso de IBPs continua a aumentar, torna-se extremamente importante entender a extensão de seus efeitos adversos. Embora seja um efeito colateral raro, os IBPs podem reduzir o magnésio a um nível que não é facilmente repostado pela suplementação e corrigido apenas com a remoção do IBP. A hipomagnesemia é uma complicação grave que predispõe o paciente a tetania, convulsão, fraqueza muscular, delirium e arritmias cardíacas.

Ainda não está totalmente claro o que causa esse efeito adverso, mas uma hipótese sugere que pode ser devido à diminuição da absorção intestinal ativa de magnésio pelos canais proteicos receptores transitórios (TRPM 6/7) que são estimulados por prótons extracelulares (YIBIRIN et al., 2021).

Um estudo de coorte prospectivo, avaliou 9.818 indivíduos da população geral para analisar a associação entre o uso de IBPs com a hipomagnésia. O nível sérico de magnésio foi 0,022 mEq/L menor em usuários de IBP (n=724; IC 95%, -0,032 a - 0,014 mEq/L) em relação aos não usuários. O uso de IBP foi associado a um risco aumentado de hipomagnesemia (n=36; OR, 2,00; IC 95%, 1,36-2,93) em comparação com o não uso. A inclusão da ingestão dietética de magnésio no modelo não alterou os resultados (KIEBOOM et al., 2015).

Uma metanálise que incluiu um total de 131.507 pacientes, entre os usuários de IBP, 19,4% (IC 95% 13,8%, 26,5%) apresentaram hipomagnesemia em comparação com 13,5% (IC 95% 7,9%, 22,2%) entre os não usuários. Por metanálise, o uso de IBP foi significativamente associado à hipomagnesemia. Em análises de subgrupos, o uso de altas doses de IBP foi associado a maiores probabilidades de hipomagnesemia em relação ao uso de baixas doses de IBP (OR ajustado agrupado 2,13; IC 95% 1,26, 3,59; P = 0,005) (SRINUTTA et al., 2019).

Enquanto o ambiente ácido do estômago serve como um ambiente no qual as proteínas são ativadas para realizar certas funções, também serve como uma barreira química contra a infecção bacteriana. Os IBPs têm correlação com uma quantidade aumentada de infecções por *Clostridium difficile*, outras infecções entéricas transmitidas por alimentos e risco potencialmente aumentado de pneumonia adquirida na comunidade. Embora ainda não esteja claro o mecanismo exato para esse aumento do risco de infecção, uma hipótese propôs que a diminuição do ambiente ácido do estômago leva ao supercrescimento bacteriano e ao aumento do risco de aspiração bacteriana (YIBIRIN et al., 2021).

O uso de IBP tem sido associado a um risco aumentado de infecções incidentais e recorrentes por *Clostridium difficile* (DEVAULT, 2018). A secreção ácida pelas células parietais é uma importante barreira imunológica no trato gastrointestinal, razão pela qual a hipocloridria gerada pela inibição da secreção ácida gástrica aumenta o risco de colonização bacteriana e alteração da flora intestinal e suscetibilidade a infecções entéricas (YIBIRIN et al., 2021).

Estudos demonstraram que a intensa supressão da secreção de ácido gástrico está associada ao aumento do risco de infecção por *Clostridium difficile*, mais de dois terços das prescrições supressoras de ácido para pacientes internados não são estritamente indicadas e o número de casos de infecção por *Clostridium difficile* é de dezenas de milhares por ano em todo o mundo, outras infecções entéricas, como infecções não tifóides por *Salmonella* e *Campylobacter*, a última das quais tem aumentado (THOMPSON et al., 2018).

Os IBPs podem aumentar os níveis de gastrina, o que, por sua vez, leva ao aumento da proliferação de células ECL. As células ECL produzem histamina, que em circunstâncias normais, estimula as células parietais a ativar sua H⁺/K⁺ ATPase e produzir ácido no estômago. Como os IBPs agem um passo além da histamina, esse efeito colateral não anula o efeito dos IBPs, no entanto, o problema reside na descontinuação dos IBPs após uso prolongado, o que demonstrou em alguns casos resultar em níveis de ácido mais altos do que antes do início dos IBPs. Este efeito tem sido referido como secreção ácida rebote (YIBIRIN et al., 2021).

Uma revisão da literatura sobre o rebote ácido gástrico do uso de IBPs, inferiu que o uso em tratamento inferior a 4 semanas não demonstrou efeito rebote. A colonização com *Helicobacter pylori* mascarou o aparecimento do rebote, contudo, a exposição por mais de 4 semanas desencadeia um rebote de hipersecreção ácida cerca de 15 dias após a descontinuação e com duração de alguns dias a várias semanas, dependendo da duração da exposição (ROCHOY et al., 2018).

Quando a vitamina B12 entra no estômago, ela se liga a uma molécula de proteína, o fator R. Para que a vitamina B12 seja liberada do fator R, as proteases precisam ser ativadas por um ambiente ácido. Uma vez ativadas, as peptidases liberam o fator R da vitamina B12 para que esta se ligue a outra molécula, o fator intrínseco, para absorção no nível do íleo terminal. A interrupção do ambiente ácido do estômago por IBPs pode levar a uma deficiência de vitamina B12, embora isso pareça ser clinicamente raro. Além disso, a deficiência de ferro também foi relatada com o uso prolongado de IBP, embora o mecanismo exato permaneça indefinido. Há também uma leve má absorção de cálcio insolúvel separada dos alimentos, que

muitos acreditam ser subclínica na maioria dos casos (LERMAN et al., 2022).

O aumento do risco de fratura devido à ingestão de IBP é um tópico controverso, estudos retrospectivos têm sugerido a existência de uma relação dose- dependente entre os IBPs e a diminuição da densidade mineral óssea, levando a um aumento do risco de fraturas, principalmente de quadril. O risco parece ser maior em pacientes com fator de risco para osteoporose, como disfunção renal. A profilaxia de rotina para osteoporose é sugerida para usuários de IBP para prevenir fraturas osteoporóticas (THONG, IMA-NIRWANA, CHIN, 2019; POLY et al., 2019).

No geral, os dados sobre a associação entre o uso de IBP e o risco de demência são conflitantes. Os médicos ainda não chegaram a um consenso sobre o papel dos IBPs e o risco associado de demência. Mesmo com incerteza sobre o mecanismo, a maioria dos casos de disfunção cerebral em usuários de IBP está associada à administração crônica de IBPs (ORTIZ-GUERRERO et al., 2018).

Alguns IBPs, como lansoprazol, esomeprazol e pantoprazol, foram associados a efeitos colaterais neurológicos, como dores de cabeça e tontura/vertigem. Efeitos colaterais relatados menos comuns envolvendo o sistema nervoso central incluem depressão, diplopia, distúrbios do sono, sonolência, insônia, nervosismo, tremor, anormalidades sensoriais e perceptivas (por exemplo, alucinações) e delírio (SEBASTIÁN, 2018).

Embora os mecanismos não sejam completamente compreendidos, os efeitos neurológicos dos IBPs parecem ser explicados pela influência nas bombas iônicas que controlam o potencial de membrana nos neurônios. Os lisossomos de pacientes que tomam IBPs parecem ser menos ácidos do que os de pacientes que não os tomam, o que pode tornar as células menos capazes de degradar a proteína beta-amilóide, a principal substância que se acumula no cérebro em pacientes com doença de Alzheimer; outras hipóteses incluem que o uso de IBP e antagonista do receptor H2 tem efeitos indiretos relacionados a anormalidades sistêmicas (ou seja, deficiência de magnésio e vitamina B12) (BLOOM, 2019).

Na última década, conforme colocação de Sehested et al. (2018), o uso de IBP foi associado à morbidade e mortalidade cardiovascular, o aumento do risco de eventos cardiovasculares agudos graves, incluindo infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, foi correlacionado com o tratamento prolongado ou com altas doses de IBPs. Além disso, de acordo com Cheungpasitporn et al. (2015) existe a preocupação de que o risco teórico de arritmias ventriculares malignas tenha sido alertado devido ao desenvolvimento de hipomagnesemia, que pode prolongar o intervalo QT e levar a torsade de pointes.

O uso de IBP pode levar à redução dos níveis de óxido nitroso endotelial através da

inibição da atividade enzimática da dimetilarginina dimetilaminohidrolase, que é responsável pela depuração da dimetilarginina assimétrica, reduzindo assim a atividade da sintase do óxido nítrico (DHAUN, WEBB, 2019).

Os IBPs parecem aumentar os níveis sanguíneos de cromogranina A, um importante marcador de tumores neuroendócrinos que os investigadores também propuseram ser um biomarcador de doença cardiovascular, a cromogranina A e seus peptídeos derivados, vasostatinas e catestatina, provocam efeitos vasodilatadores e cardiorregulatórios que podem ser adaptativos a curto prazo e mal adaptativos a longo prazo, finalmente, os IBPs prejudicam o efeito antiplaquetário do clopidogrel devido à competição pela isoenzima CYP2C19 do citocromo P450 (MANOLIS et al., 2020).

Os riscos e benefícios do uso prolongado de IBP devem ser cuidadosamente considerados, especialmente em pacientes jovens, cujo tratamento com essas drogas pode durar muitos anos. Embora existam vários efeitos colaterais relacionados ao sistema relatados desses medicamentos, na maioria dos pacientes com indicações apropriadas de curto prazo, os benefícios dos IBPs provavelmente superam os riscos, no entanto, a avaliação de cada caso deve ser considerada.

Considerações Finais

Muitos pacientes têm indicações apropriadas para uso prolongado de IBP que podem superar os riscos discutidos acima. No entanto, uma grande proporção de usuários de IBP sem indicação não apresenta benefícios que superem qualquer risco de efeitos colaterais e isso é uma grande preocupação. Como alguns dos efeitos colaterais potenciais podem ter um tempo de incubação de anos ou mesmo décadas, os riscos e benefícios de iniciar o uso prolongado de IBP devem ser cuidadosamente considerados. Essa consideração geral sobre o tratamento médico de longo prazo parece especialmente relevante em indivíduos mais jovens que podem iniciar o uso de IBP que pode durar longo prazo.

Referências

BLOOM, G.S. Amyloid- β and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. **JAMA Neurol.** 2019;71:505–508.

CHEUNG PASITPORN, W., et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Ren Fail.** 2015;37:1237–1241

CHUBINEH, S., BIRK, J.. Proton pump inhibitors: the good, the bad, and the unwanted. **South Med J**. 2012, 105 (11):613-8.

DEVAULT, K.R. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. **Yearb Med**. 2018;2012:367–368.

DHAUN, N., WEBB, D.J. Endothelins in cardiovascular biology and therapeutics. **Nat Rev Cardiol**. 2019;16:491–502.

EL ROUBY, N., LIMA, J.J., JOHNSON, J.A. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. **Expert Opin Drug Metab Toxicol**. 2018 Apr;14(4):447-460.

HOPIA, H., et al. Reviewing the methodology of an integrative review. **Scand. J. Caring. Sci**, v. 30, n. 4, p. 662-9, 2016.

KIEBOOM, B.C., et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia in the general population: a population-based cohort study. **Am J Kidney Dis**. 2015, 66 (5):775-82.

LERMAN, T.T., et al.. Proton pump inhibitor use and its effect on vitamin B12 and homocysteine levels among men and women: A large cross-sectional study. **Am J Med Sci**. 2022 Dec;364(6):746-751.

MANOLIS, A.A., et al. Proton pump inhibitors and cardiovascular adverse effects: real or surreal worries? **Eur J Intern Med**. 2020;72:15–26.

MILLER, J.W. Proton Pump Inhibitors, H2-Receptor Antagonists, Metformin, and Vitamin B-12 Deficiency: Clinical Implications. **Adv Nutr**. 2018 Jul 01;9(4):511S- 518S.

MOHER, D., et al. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS Med**. v.21, n.7, e1000097, 2009.

POLY, T.N., et al. Proton pump inhibitors and risk of hip fracture: a meta-analysis of observational studies. **Osteoporos Int**. 2019;30:103–114.

ORTIZ-GUERRERO, G., et al. Proton pump inhibitors and dementia: physiopathological mechanisms and clinical consequences. **Neural Plast**. 2018

ROCHOY, M., et al, Le rebond d'acidité gastrique après arrêt d'un inhibiteur de la pompe à protons : revue narrative de littérature [Gastric acid rebound after a proton pump inhibitor: Narrative review of literature]. **Thérapie**. v.73, n.3, p.237-246, 2018.

SCARPIGNATO, C., et al. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid- related diseases—a position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. **BMC Med** 2016;14:179.

SCHNOLL-SUSSMAN, F., NIEC, R, KATZ, P.O. Proton Pump Inhibitors: The Good, Bad, and Ugly. **Gastrointest Endosc Clin N Am**. 2020 Apr;30(2):239-251.

SEBASTIÁN, D.J.J. Omeprazole-induced hallucinations. Not as rare as you might think. **Gastroenterol Hepatol**. 2018;41:266–267.

SEHESTED, T.S.G., et al. Long-term use of proton pump inhibitors, dose-response relationship and associated risk of ischemic stroke and myocardial infarction, **J Intern Med**. 2018;283:268–281

SRINUTTA, T., et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: A meta-analysis of observational studies. **Medicine (Baltimore)**. 2019 Nov;98(44):e17788.

STRAND, D.S., KIM, D., PEURA, D.A. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. **Gut Liver**. 2017 Jan 15;11(1):27-37.

THOMPSON, W, et al. Side effects of long-term proton pump inhibitor use: a review. **Basic Clin Pharmacol Toxicol**. 2018;123:114–121.

THONG, B.K.S., IMA-NIRWANA, S., CHIN, K.Y. Proton pump inhibitors and fracture risk: a review of current evidence and mechanisms involved. **Int J Environ Res Public Health**. 2019;16:1571.

WARD, R.M., KEARNS, G.L. Proton pump inhibitors in pediatrics : mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacogenetics, and pharmacodynamics. **Paediatr Drugs**. 2013 Apr;15(2):119-31.

WIJARNPREECHA, K., et al. Associations of proton-pump inhibitors and H2 receptor antagonists with chronic kidney disease: a meta-analysis. **W. Dig Dis Sci**. 2017;62:2821–2827.

YIBIRIN, M., et al. Adverse Effects Associated with Proton Pump Inhibitor Use. **Cureus**. 2021 Jan 18;13(1):e12759.