

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA – EMESCAM

ANNA LUISA SILVA CAMPOS
MARIA CLARA DE ANGELI

**AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DE INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS NA
ABSORÇÃO DE VITAMINA B12: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

VITÓRIA
2021
ANNA LUISA SILVA CAMPOS
MARIA CLARA DE ANGELI

**AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DE INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS NA
ABSORÇÃO DE VITAMINA B12: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como
requisito parcial para obtenção do grau de
médico.

Orientador: Felipe Bertollo Ferreira

VITÓRIA
2021
ANNA LUISA SILVA CAMPOS
MARIA CLARA DE ANGELI

AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DE INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS NA ABSORÇÃO DE VITAMINA B12: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

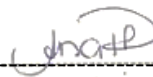
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em 17 de Março de 2021

COMISSÃO EXAMINADORA



Prof. Felipe Bertollo Ferreira
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM
ORIENTADOR



Profª. Ana Paula Hamer Sousa Clara
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM
AVALIADORA



Profª. Maria das Graças Silva Mattede
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM
AVALIADORA

Dedicamos este trabalho à nossas famílias.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Deus, pela saúde e disposição que nos permitiram a realização deste trabalho.

Aos nossos pais e familiares, pela oportunidade de cursar a medicina e pela compreensão nos momentos que estivemos ausentes.

Ao professor Felipe Bertollo Ferreira, nosso orientador, pelo apoio e incentivo quanto à nossa qualificação e por estar presente na realização desse trabalho em todas as etapas desde o seu início.

À professora Maria das Graças Silva Mattede, pelos ensinamentos e pela luta quanto ao desenvolvimento da produção científica na instituição.

À professora Lucia Helena Pimassoni, pelo apoio na interpretação dos dados estatísticos.

A todos os outros queridos mestres que foram essenciais em nossa formação.

Aos nossos amigos e colegas de graduação.

Agradecemos também a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização desse estudo.

“Somos o que fazemos, mas somos, principalmente, o que fazemos para mudar o que somos.”

Eduardo Galeano

RESUMO

Objetivo: Avaliar se o uso crônico de inibidores de bomba de prótons pode influenciar na absorção de vitamina B12 e, conseqüentemente, em seu nível sérico, por meio de uma revisão da literatura. **Método:** Revisão de literatura sistemática nas bases de dados do PubMed e Cochrane no período total de 28 anos, onde foram encontrados 256 artigos. Após a exclusão de 244 deles, foram analisados 12 em sua totalidade. Foram considerados positivos os trabalhos que demonstraram: hipovitaminose B12, diminuição de vitamina B12 sérica, diminuição da absorção da vitamina ou aumento da chance de reposição de B12. **Resultado e Discussão:** Dos 12 trabalhos, 75% demonstraram uma associação positiva, mesmo com desfechos diferentes. Os outros estudos não encontraram associação positiva entre o uso do medicamento a nenhum desses parâmetros. **Considerações finais:** A análise sugere existir associação entre o uso crônico de IBP e a diminuição sérica de vitamina B12.

Palavras-Chave: Vitamina B12. Deficiência de vitamina B12. Omeprazol.

ABSTRACT

Abstract: To evaluate whether the chronic use of proton pump inhibitors may have influence in the absorption of vitamin B12 and, therefore, its serum level, through a literature review.

Method: Systematic literature review in PubMed and Cochrane databases over a 28-year period, where 256 articles were found. After excluding 244 of them, 12 were analyzed. Were considered positive outcomes studies that demonstrated: B12 hypovitaminosis, serum vitamin B12 decrease, vitamin absorption decrease or increased chance of replacement of B12. **Result and discussion:** Out of the 12 studies analyzed, 75% indicated a positive association, even though with different outcomes. The other 25% did not find a positive association between the use of the drug and any of these parameters. Therefore, it suggests veracity in the initial hypothesis. **Final considerations:** Most studies point to a positive association between the chronic use of PPI and serum vitamin B12.

Keywords: Vitamin B12. Vitamin B 12 Deficiency. Omeprazole.

LISTA DE TABELAS

<u>Tabela 1 - Causes of death associated with proton pump inhibitors (PPI) use during 10 years follow-up</u>	21
<u>Tabela 2 - Causes of death associated with cumulative exposure to proton pump inhibitors (PPIs) during 10 years of follow-up</u>	22

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Relação de títulos e autores considerados na análise.....	28
Quadro 2 - Quadro de análises comparativas	29

LISTA DE FIGURAS

<u>Figura 1 - Prisma 2009 Flow Diagram</u>	18
Figura 2 - Interpretação da deficiência de vitamina B12.....	23

Figura 3 - Mecanismo de absorção da vitamina B12.....	24
<u>Figura 4 - Gráfico de análises dos resultados dos artigos.....</u>	<u>25</u>

LISTA DE SIGLAS

AINEs - Antiinflamatórios não esteroidais

DRGE - Doença do refluxo gastroesofágico

EH - Encefalopatia hepática

FI - Fator intrínseco gástrico

H2 - Histamina

HCl - Ácido clorídrico

Hcy - Homocisteína

IBP - Inibidores da bomba de prótons

MELD - Modelo para Doença Hepática Terminal

Mg - Miligramas

MMA - Ácido metilmalônico

Na-K-ATPase - Sódio Potássio adenosinatrifosfatase

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1. OBJETIVOS	16
1.1.1 Objetivo Geral	16
1.1.2 Objetivos específicos	16
1.1.2 JUSTIFICATIVA	17
2. METODOLOGIA	17
3. REVISÃO DE LITERATURA	19
4. RESULTADO	24
5. DISCUSSÃO	30
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
REFERÊNCIAS	34

1 INTRODUÇÃO

Os Inibidores da Bomba de Prótons (IBP) são a classe de medicamentos mais comumente usada para o tratamento de distúrbios relacionados à acidez gástrica.¹ Eles atuam inibindo a bomba de prótons no estômago, nas células parietais, promovendo uma supressão gástrica e inibem eficazmente a secreção ácida basal e da estimulada, de maneira dose-dependente.²

As condições nas quais os IBPs são mais eficazes e comumente usados são para o tratamento de doenças ácido-pépticas, alívio dos sintomas de pirose, regurgitação ácida e dor epigástrica. São indicados para doença ulcerosa péptica, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), lesões gastrointestinais causadas por antiinflamatórios não esteroidais (AINEs), dispepsias, condições patológicas hipersecretoras incluindo síndrome de *Zollinger-Ellison*, erradicação da bactéria *Helicobacter pylori* em associação a um tratamento antibacteriano, prevenção de ressangramento de úlceras gastroduodenais, estenoses esofágicas e terapia de manutenção do esôfago de *Barrett*.³⁻⁵

Desde sua produção pela indústria farmacêutica, na década de 1980, essa classe de medicamentos vem sendo amplamente utilizada em pacientes de todo o mundo, substituindo procedimentos médicos, incluindo a cirurgia de úlcera péptica.⁵ Porém, nos últimos anos os IBPs têm sido submetidos a estudos sobre efeitos e interações adversas, entre eles a deficiência de vitamina B12, despertando cautela e cuidados entre os profissionais médicos sobre a indicação para determinados pacientes.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Avaliar a influência do uso crônico e contínuo de inibidores de bomba de prótons no organismo humano, sobretudo na absorção de vitamina B12.

1.1.2 Objetivos específicos

Enumerar os trabalhos relacionados a influência de vitamina B12 nos pacientes em uso de IPB;
Verificar as informações científicas sobre a dosagem do nível sérico de vitamina B12 nos pacientes em uso de IPB;

Ampliar o conhecimento sobre o uso de IPB e a diminuição do nível sérico de vitamina B12.

1.2 JUSTIFICATIVA

Há uma evidência crescente de que os IBPs se associam a eventos adversos já comprovados, tais como cefaleias, náuseas, dor abdominal, flatulência e diarreia, além de efeitos crônicos pouco discutidos, como a diminuição da absorção de nutrientes, por exemplo a vitamina B12.⁵ Por isso, torna-se necessário que os profissionais médicos estejam atentos quanto a esses efeitos, de modo a lançarem mão dos medicamentos dessa classe somente quando realmente indicados. Tendo em vista o acima exposto, justifica-se a importância do estudo dos efeitos adversos dos IBPs, principalmente no seu uso a longo prazo.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com objetivo de verificar a associação do uso crônico de inibidores de bombas de prótons e a diminuição do nível sérico de vitamina B12. Foram utilizados os seguintes descritores: “*proton, pump, inhibitors OR, PPI OR, omeprazole OR, lansoprazole OR, esomeprazole OR, pantoprazole OR, drug-induced OR, antiulcer AND B12 vitamin OR, B12 vitamin deficiency OR, cobalamin NOT child*”, nas bases de dados PubMed e Cochrane no ano de 2016, sem limite de tempo (sendo o estudo mais antigo de 1992) e em inglês. Os artigos encontrados foram sendo excluídos após a análise dos títulos e posteriormente dos resumos. Por fim, os artigos remanescentes ao final dessas análises preliminares foram estudados em sua totalidade.

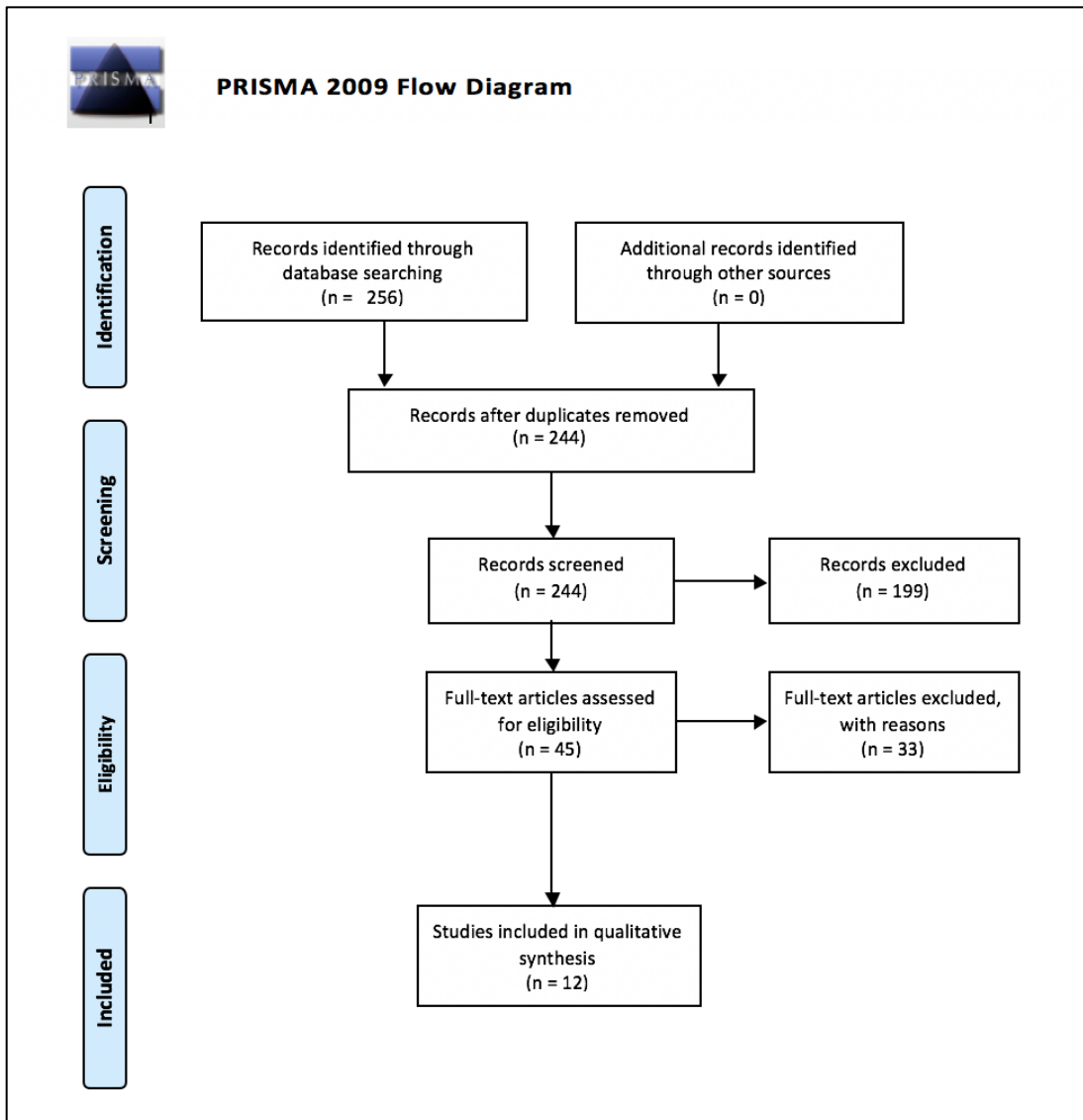
2.1 Critérios de exclusão

- Trabalhos em outras línguas senão inglês;
- Trabalhos duplicados;
- Trabalhos que focavam em outro desfecho senão absorção de vitamina B12;
- Trabalhos que focavam em outra classe medicamentosa senão IBPs;
- Trabalhos de revisão ou meta-análise.

De acordo com o fluxograma de Prisma (Figura 1), na busca inicial foram encontrados 256 artigos relacionados ao tema de acordo com os termos de busca. Destes, 12 foram excluídos por estarem duplicados, 157 foram excluídos após a análise dos títulos, restando 87 para serem analisados pelo resumo. Dos artigos selecionados para análise do resumo, 42 foram excluídos, totalizando 45 trabalhos a serem estudados. Todos os artigos foram lidos em sua plenitude, no entanto, apenas 25 trabalhos faziam referência ao objetivo do estudo, portanto, 20 foram descartados. Nesse momento, não foram considerados a miligramagem, tempo de liberação, hidratação e revestimento dos medicamentos, por não terem sido citados em todos os artigos. Dos 25 restantes, 13 eram trabalhos secundários (12 revisões e 1 meta-análise), que também foram excluídos.

Ao final, foram feitas análises de 12 trabalhos descritivos ou intervencionistas, entre os quais 6 de caso controle, 3 de coorte prospectivo, 1 de coorte retrospectivo, 1 ensaio clínico e 1 misto.

Figura 1 - Prisma 2009 Flow Diagram



Fonte: os autores, 2020.

3 REVISÃO DE LITERATURA

O estômago é um importante órgão do aparelho gastrointestinal que tem como principal função a digestão e, em menor intensidade, a absorção das substâncias deglutidas. Para isso, o órgão secreta várias substâncias, incluindo o ácido clorídrico (HCl), gastrina, renina, pepsina e histamina.⁶ Este órgão é revestido por quatro camadas: mucosa, submucosa, muscular e serosa. A maioria dos elementos funcionais secretores estão na camada mucosa que é constituída pelo epitélio colunar simples. Essas células epiteliais produzem grande quantidade de muco e bicarbonato os quais são os principais responsáveis pela citoproteção contra o ácido, pepsinas, substâncias químicas e outros.

O epitélio mucoso se invagina formando criptas que conferem acesso das glândulas gástricas à superfície luminal. Morfofuncionalmente, pode-se diferenciar este revestimento em 3 regiões:

- 1ª região (Cárdia): Região de transição entre o epitélio escamoso do esôfago e a mucosa gástrica;
- 2ª região (Seguimento secretor de ácido): Anatomicamente, se localiza no fundo e no corpo gástrico e é formada pelas glândulas oxínticas. Nestas glândulas encontramos as células parietais, principais (ou pépticas), endócrinas e indiferenciadas;
- 3ª região (Píloro): Anatomicamente, se localiza no antro e no píloro e é constituído por glândulas pilóricas.

Já se tem conhecimento de que a mucosa gástrica é a camada secretora mais importante e são as células parietais, presentes nas glândulas oxínticas, as responsáveis por esta função. Elas produzem o ácido clorídrico, os fatores intrínsecos e a maioria das enzimas gástricas. Tais células são estimuladas por alguns fatores, como a acetilcolina, a gastrina e a histamina, sendo que esta última se liga a receptores de histamina H₂, ativando a bomba de prótons Sódio-Potássio-ATPase (Na⁺K⁺ATPase), liberando assim o HCl.⁷

Como exposto acima, os IBPs representam uma classe de medicamentos muito utilizados em todo o mundo para o tratamento de distúrbios relacionados à acidez gástrica,¹ uma vez que, ao inibir a bomba de íons supracitada da célula parietal, promovem a supressão gástrica, ainda de

maneira mais eficaz que os antagonistas de receptores H2 (outra classe semelhante, que também visa à redução da acidez gástrica, porém através da via apenas da histamina).^{2,5}

Entre os medicamentos que a compõem, podemos citar: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, pantoprazol magnésico, pantoprazol sódico, rabeprazol, esomeprazol e dexlansoprazol.⁵ Eles são manipulados com diversas apresentações de formas farmacêuticas: o omeprazol possui a forma de apresentação de cápsula dura de liberação retardada, o pantoprazol comprimido revestido, e o esomeprazol comprimido revestido de liberação retardada, sendo a maioria de 20, 30 ou 40 miligramas (mg).^{2, 3, 8}

O mecanismo de ação é complexo e se dá de maneira que os medicamentos são ativados em meio ácido nas células parietais do estômago e, primeiramente, ativam as bombas de Na⁺K⁺ATPase, com as quais formam uma ligação covalente, inibindo-as de maneira irreversível. No entanto, a meia vida dessas bombas é curta e novas são sintetizadas a todo momento, sendo necessárias novas doses do medicamento de 24 em 24 horas para efeito farmacocinético. Como exemplo, pode-se evidenciar a biodisponibilidade do pantoprazol, que atinge concentrações plasmáticas máximas em aproximadamente 2 horas a 2 horas e 30 minutos após a sua administração, passando então a decair em nível plasmático após este tempo, sendo, portanto, recomendada uma nova dose do medicamento após 24h para manter o pH do estômago em níveis alcalinos satisfatórios.^{2,9}

Nos últimos anos, interações adversas e efeitos colaterais têm sido relatados pelos pacientes resultando cuidados para sua indicação. Algumas das reações adversas do uso prolongado de IBP incluem osteoporose com risco aumentado de fraturas ósseas, diarreia associada a *Clostridium difficile*, pneumonia, hipomagnesemia, deficiência de vitamina B12, deficiência de ferro, nefrite intersticial aguda, hipergastrinemia e gastrite atrófica crônica.¹⁰⁻¹²

Um estudo recente avaliou a ocorrência de encefalopatia hepática (EH) em um grupo de cirróticos em uso de IBP (análise prospectiva por uma média de 14,1 meses) e mostrou que na população que fez uso do medicamento houve desenvolvimento de EH de forma evidentemente maior comparado ao grupo que não fez (64% vs 25%) e a sobrevida global foi menor (41% vs 81%). Ou seja, houve um aumento significativo de casos de encefalopatia hepática, além do risco de morte durante o segmento do estudo, independentemente de fatores prognósticos da cirrose como idade e Modelo para Doença Hepática Terminal (MELD).¹³

Além disso, um outro estudo mostrou ainda o aumento da mortalidade entre pacientes tratados com IPBs por longo tempo: Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with próton pump inhibitors among US veterans: cohort study. 14 Segundo os autores, há evidência de que o uso prolongado de IBP é associado a eventos adversos graves, sendo mais prevalentes com tempo de uso mais longo. O estudo acompanhou através de coorte prospectivo um grupo de usuários de IBPs (tabela 1).

Tabela 1 - Causes of death associated with proton pump inhibitor (PPI) use during 10 years of follow-up

Table 4 Causes of death associated with proton pump inhibitor (PPI) use during 10 years of follow-up						
Cause of death	ICD-10 cause of death	Event rate per 100 (95% CI)		Excess burden per 1000 (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)	
		PPIs	H2 blockers		Fine and Gray	Cox
All	Any	38.74 (38.19 to 39.31)	34.22 (33.04 to 35.46)	45.20 (28.20 to 61.40)	1.17 (1.10 to 1.24)	1.17 (1.10 to 1.24)
Circulatory system diseases	I00-I99	13.10 (12.73 to 13.49)	11.35 (10.54 to 12.25)	17.47 (5.47 to 28.80)	1.17 (1.05 to 1.29)	1.19 (1.07 to 1.33)
Neoplasms	C00-D49	10.20 (9.81 to 10.64)	8.90 (8.16 to 9.75)	12.94 (1.24 to 24.28)	1.15 (1.01 to 1.31)	1.18 (1.03 to 1.35)
Respiratory system diseases	J00-J99	4.87 (4.68 to 5.07)	4.65 (4.23 to 5.19)	2.25 (-4.84 to 8.14)	1.05 (0.90 to 1.2)	1.09 (0.94 to 1.24)
External causes	V00-Y99	1.50 (1.38 to 1.66)	1.92 (1.48 to 2.66)	-4.17 (-12.7 to 1.85)	0.78 (0.52 to 1.12)	0.81 (0.54 to 1.18)
Endocrine, nutritional, and metabolism diseases	E00-E89	1.61 (1.51 to 1.71)	1.82 (1.53 to 2.19)	-2.11 (-6.51 to 1.63)	0.88 (0.70 to 1.11)	0.91 (0.72 to 1.14)
Nervous system diseases	G00-G99	1.68 (1.53 to 1.87)	1.39 (1.16 to 1.72)	2.84 (-1.61 to 6.83)	1.21 (0.91 to 1.59)	1.25 (0.94 to 1.67)
Digestive system diseases	K00-K99	1.54 (1.44 to 1.66)	1.50 (1.24 to 1.83)	0.43 (-3.72 to 4.07)	1.03 (0.79 to 1.33)	1.06 (0.82 to 1.37)
Mental and behavioral disorders	F00-F99	1.22 (1.11 to 1.36)	1.04 (0.85 to 1.27)	1.82 (-1.45 to 4.96)	1.18 (0.89 to 1.58)	1.23 (0.93 to 1.66)
Genitourinary system diseases	N00-N99	1.35 (1.21 to 1.54)	0.72 (0.59 to 0.91)	6.25 (3.22 to 9.24)	1.87 (1.35 to 2.58)	1.94 (1.41 to 2.68)
Infectious and parasitic diseases	A00-B99	1.12 (1.01 to 1.26)	0.70 (0.55 to 0.88)	4.20 (1.57 to 7.02)	1.61 (1.18 to 2.28)	1.66 (1.21 to 2.35)
Other causes*	D50-D89, H00-H95, L00-M99, O00-R99	0.81 (0.72 to 0.95)	0.60 (0.44 to 0.85)	2.11 (-1.26 to 5.02)	1.35 (0.85 to 2.16)	1.40 (0.88 to 2.23)

*Death from symptoms, signs, and abnormal clinical or laboratory result; musculoskeletal system diseases; blood diseases; skin and subcutaneous diseases; congenital malformations; ear and mastoid diseases; eye diseases; and nonspecific death

Fonte: Xie Y, Bowe B, Yan Y, Xian H, Li T, Al-Aly Z. Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with proton pump inhibitors among US veterans: Cohort study. BMJ. 2019. Acesso em: 15/07/2019

Outro estudo de inibidores H2 por um período de 10 anos, comprovou um risco aumentado de mortalidade no grupo que usou IBP por todas as causas testadas por eles (tabela 2), principalmente por doença cardiovascular, doença renal crônica e câncer gastrointestinal superior. Houve mais mortes no geral entre os pacientes em uso de IBP do que naqueles em uso de bloqueadores H2 (37,92% e 35,69%, respectivamente) e o tempo até a morte foi menor no primeiro grupo (4,84 e 4,96 anos, respectivamente).

Tabela 2 - Causes of death associated with cumulative exposure to proton pump inhibitors (PPIs) during 10 years of follow-up

Table 5 Causes of death associated with cumulative exposure to proton pump inhibitors (PPIs) during 10 years of follow-up. Values are hazard ratios (95% confidence intervals)					
Duration (days)	Deaths	Circulatory system diseases*	Neoplasms†	Genitourinary system diseases‡	Infectious and parasitic diseases§
0-120	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
121-240	1.23 (1.12 to 1.34)	1.13 (0.97 to 1.31)	1.09 (0.93 to 1.29)	1.03 (0.62 to 1.71)	0.90 (0.57 to 1.43)
241-360	1.47 (1.34 to 1.60)	1.34 (1.15 to 1.55)	1.19 (1.01 to 1.39)	1.20 (0.72 to 1.99)	0.94 (0.59 to 1.49)
361-480	1.63 (1.49 to 1.79)	1.37 (1.17 to 1.59)	1.25 (1.06 to 1.48)	1.30 (0.77 to 2.18)	0.96 (0.60 to 1.55)
481-600	1.71 (1.56 to 1.87)	1.46 (1.25 to 1.70)	1.25 (1.06 to 1.48)	1.48 (0.88 to 2.48)	0.90 (0.56 to 1.45)
P value for trend	<0.001	<0.001	0.002	0.005	0.93

Analysis conducted in new users of PPIs. T₀ was set to be the end of the last PPI prescription.
 *ICD10 I00-I99
 †ICD10 C00-D49
 ‡ICD10 N00-N99
 §ICD10 A00-B99

Fonte: Xie Y, Bowe B, Yan Y, Xian H, Li T, Al-Aly Z. Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with proton pump inhibitors among US veterans: Cohort study. BMJ. 2019. Acesso em: 15/07/2019

Conclui-se então, no artigo, que esses medicamentos devem ser usados somente quando indicados e pelo tempo mínimo necessário.

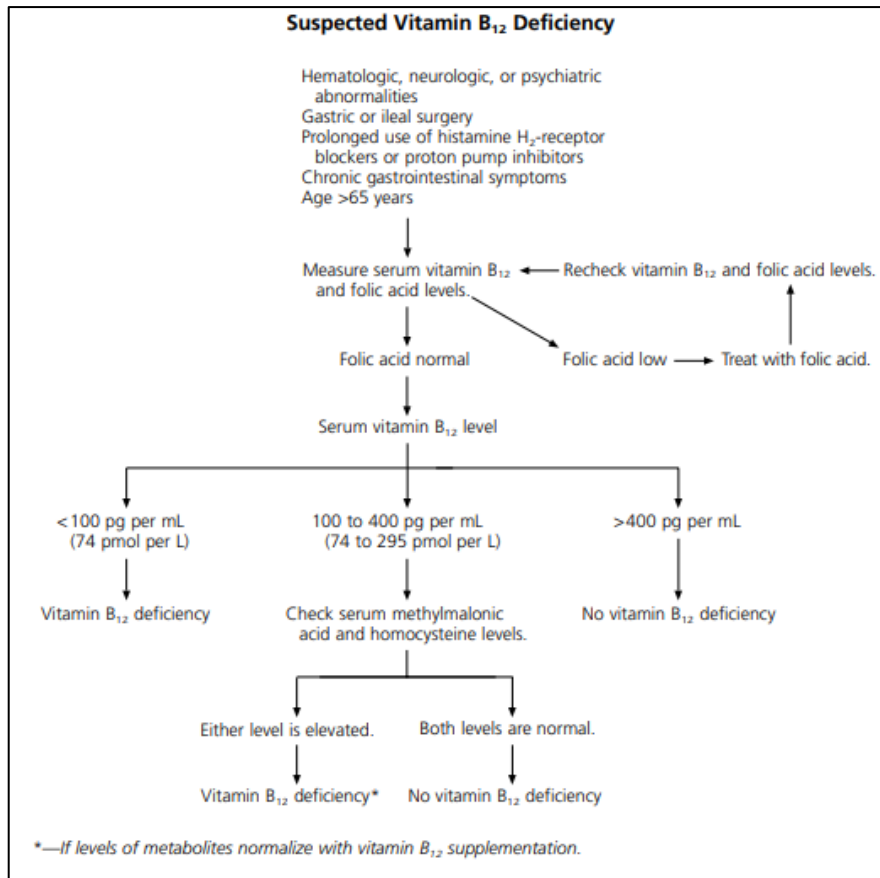
Deficiência de vitamina B12

As deficiências vitamínicas são um problema comum em todo o mundo, sendo a hipovitaminose B12 uma delas. Essa deficiência vitamínica, em particular, pode levar a transtornos hematológicos, neurológicos e cardiovasculares por interferir, principalmente, no metabolismo da homocisteína (Hcy) e nas reações de metilação do organismo.¹⁵

Essa vitamina não é sintetizada pelo organismo humano, tendo sua fonte natural em alimentos de origem animal, como leite, carne e ovos. Sua deficiência é muito frequente, além das pessoas com hipocloridria gástrica, entre idosos e vegetarianos e seu diagnóstico pode ser dado, de acordo com a maioria das referências, pelo nível de cobalamina sérica menor que 200pg/ml (148pmol/l), mas também pelo aumento dos níveis de ácido metilmalônico (MMA) e Hcy.¹⁵⁻

¹⁷Alguns autores recomendam solicitar esses dois exames quando o valor da vitamina é intermediário (entre 100 e 400pg/ml) para comprovar a deficiência, como mostra a Figura 2.

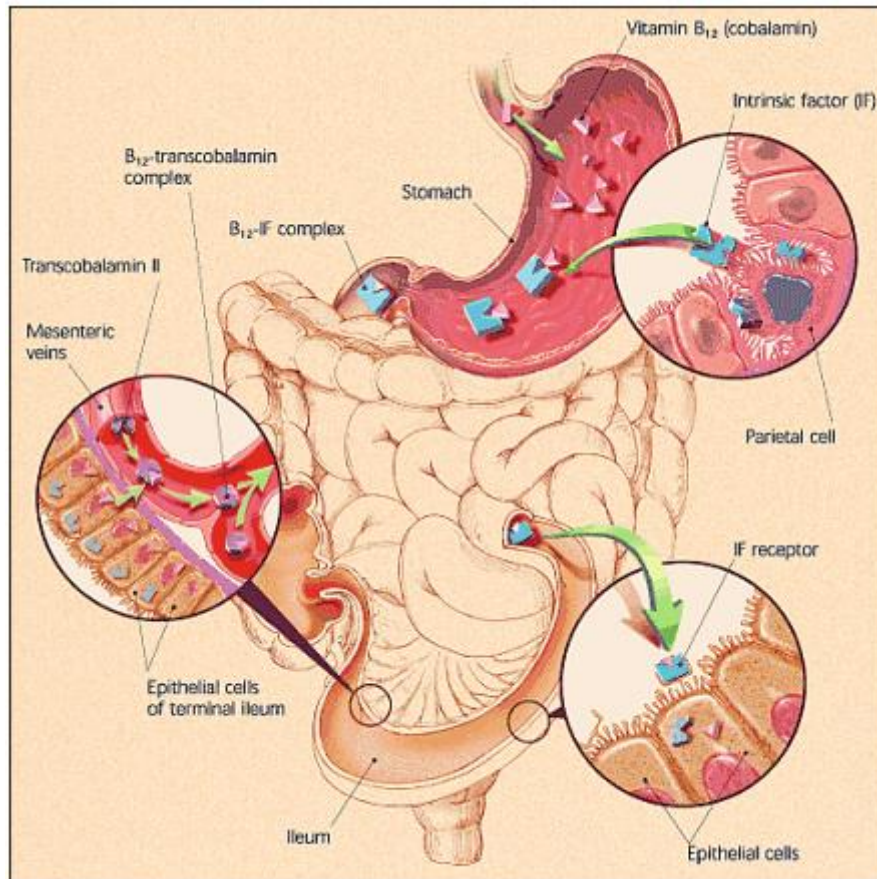
Figura 2 – Interpretação da deficiência de vitamina B12



Fonte: Oh RC, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. American Family Physician. 2003. Acesso em: 07/05/2020.

Com relação à sua absorção no organismo humano (Figura 3), a vitamina B12 é capturada pela transcobalamina I, uma proteína R produzida na saliva e no estômago. Na presença de pH ácido e de enzimas proteolíticas pancreáticas (tripsina), ocorre a liberação da cobalamina dessa proteína salivar e a transferência da molécula para o fator intrínseco gástrico (FI), produzido pelas células parietais do estômago.¹⁵ Na mucosa, o complexo formado pela ligação da vitamina B12 ao FI é capaz de resistir às enzimas proteolíticas da luz intestinal e percorrer todo o trato gastrointestinal, até chegar ao íleo terminal, onde adere-se a receptores específicos e é absorvida.¹⁵ Após absorvida, é então ligada à transcobalamina II, com a qual adentra a circulação portal e é distribuída para o corpo, sendo internalizada como complexo transcobalamina-vitamina B12 por células que expressam receptores específicos.¹⁵ Sendo assim, entende-se que o aumento do pH do estômago pode levar a uma dificuldade na ligação da cobalamina ao FI e, conseqüentemente, sua absorção fica prejudicada, o que ao longo do tempo pode levar a uma deficiência vitamínica.

Figura 3 - Mecanismo de absorção da vitamina B12



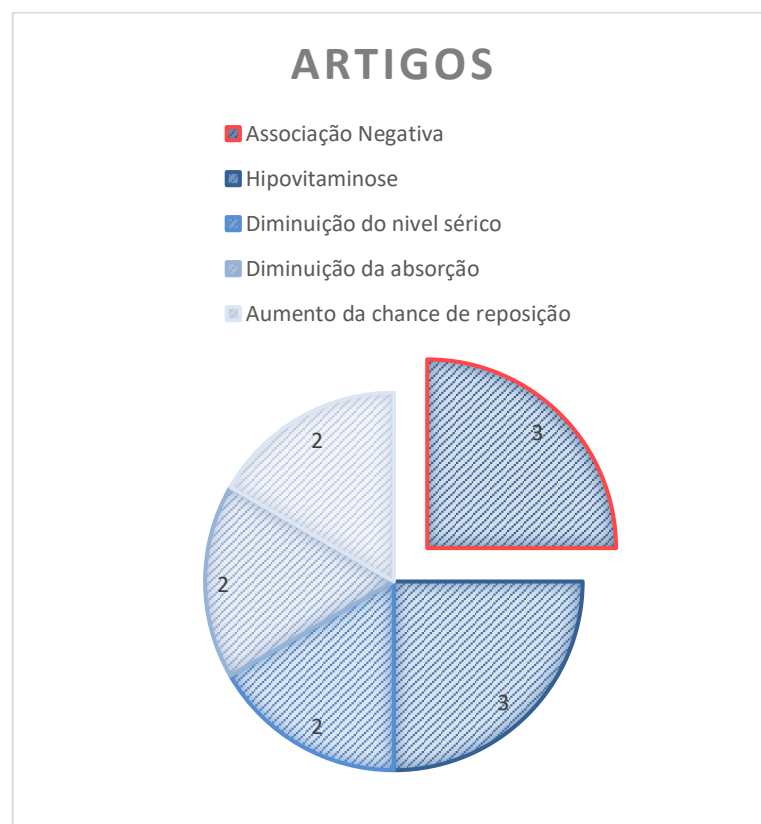
Fonte: Oh RC, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. American Family Physician. 2003. Acesso em: 07/05/2020.

A causa mais comum hoje em dia de hipovitaminose B12 é a má absorção de cobalamina ligada ao alimento. Um fator comum a muitas das condições que podem levar a má absorção é a incapacidade de liberar vitamina B12 da proteína R. Como exemplo, podemos citar a acloridria, gastrite, gastrectomia e uso de inibidores da bomba de prótons ou outros antiácidos, os quais resultam em diminuição da secreção de ácido clorídrico, reduzindo assim a liberação de vitamina B12 das proteínas alimentares.^{16,17}

4 RESULTADO

Dos 12 trabalhos analisados, 75% (9) apontaram para uma associação positiva, sendo que 3 associaram o uso de Inibidores de Bomba de Prótons com a hipovitaminose B12, 2 com a diminuição de vitamina B12 sérica, 2 com a diminuição da absorção de vitamina B12 e 2 com o aumento da chance de reposição de B12 (como descreve a figura 4). Sendo assim, os outros 25% não encontraram associação positiva entre o uso do medicamento a nenhum desses parâmetros.

Figura 4 - Gráfico de análises dos resultados dos artigos



Fonte: os autores, 2020.

Somando-se os 9 trabalhos que apresentaram associação entre o uso de IBPs e os desfechos em questão, o número de pacientes acompanhados foi de 16.840, o número de dias de acompanhamento foi de 20640,5 e a média de acompanhamento de 2.293 dias (6,28 anos). Enquanto isso, os 3 trabalhos que não encontraram associação somaram um número total de pacientes acompanhados de 93, número de dias acompanhados de 2.079 e média de acompanhamento de 1.040 (2,84 anos).

A maioria dos trabalhos foi realizada nos Estados Unidos (8 dos 12), 1 foi na Holanda, 1 na Alemanha, 1 no Canadá e 1 no Reino Unido. Com relação ao ano de publicação, 4 foram publicados a partir de 2010, 4 entre 2000 e 2009 e outros 4 antes de 2000, sendo o mais antigo de 1992.

Em relação à medição da vitamina B12, 10 não citaram qualquer informação relacionada ao nível sérico de vitamina B12 antes do uso de IBP para posterior comparação e apenas 2 possuíam controle da vitamina B12 antes de ser usado IBP.

Nenhum trabalho utilizou na amostra pacientes abaixo de 18 anos. Três trabalhos utilizaram pacientes entre 18 e 60 anos (equivalente a 104 pacientes) e 6 utilizaram com mais de 60 anos (387 pacientes). Além disso, 1 trabalho não cita a idade de seus pacientes (34 ao todo) e 2 usaram pacientes acima de 18 anos sem especificar a faixa etária (16.441 pacientes). O trabalho *Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency* não discriminou a faixa etária acima de 18 anos e corresponde a um valor de 16.330 pacientes.

Com relação ao tempo de acompanhamento, houve uma média de dias acompanhados de 2.065 dias, com desvio padrão amostral de ± 2.209 . Com isso, pode-se dizer que o tempo de acompanhamento dos pacientes em cada estudo foi altamente variável, uma vez que um trabalho acompanhou durante 14 dias e outro acompanhou por 6.570 (os de menor e maior acompanhamento, respectivamente), e por esse motivo fez-se a mediana, que foi de 1.714 dias. Entretanto, o trabalho *Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency* teve muita influência nesses números, uma vez que a mediana sem ele foi de 1.222 dias (ele representa 22,49% de todos os trabalhos).

Dentre os 12 trabalhos, a média do número de dias de acompanhamento de paciente foi de 7.678.561, com um desvio padrão de ± 101.788 . A mediana foi de 56.562, com uma variação absoluta de 140 a 83.446.300 pacientes dia. Mais uma vez, o trabalho *Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency* teve uma influência muito grande, sendo que representou 98,79% de todos os trabalhos, sendo a média sem este trabalho de 101.788 e a mediana de 46.950.

Com relação ao uso de IBP pelas populações estudadas, a média de pacientes que usou IBP nos trabalhos foi de 1.413. Porém, a variação absoluta foi muito grande, variando de 8 a 16330

pacientes, sendo que a mediana foi de 56 pacientes. Novamente, 96,25% dos pacientes são referentes ao trabalho *Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency* (sem a análise desse trabalho a média seria de 57 pacientes). Entretanto, nenhum dos trabalhos controlou rigidamente a dose de IBP. Dos 12 estudos, 6 não realizaram nenhum controle sobre a dose do IBP e, dos outros 6, 1 controlou com o número de comprimidos por dia, mas não a miligramagem. Os outros 5 descreveram a miligramagem da medicação, que variou de 20 a 120 mg de omeprazol e 15 a 450 mg de lansoprazol, no entanto, não estabeleceram a quantidade que os pacientes deveriam tomar.

Apenas 4 estudos fizeram o controle de acidez nos pacientes da população e, ainda assim, 50% destes o fizeram com pacientes com síndrome de *Zollinger-Ellison* na amostra e os outros 50% citaram, porém não demonstraram esse controle.

Dos 12 artigos, 1 obteve o diagnóstico de hipovitaminose pelos prontuários dos pacientes, 9 obtiveram por dosagem direta de nível sérico e 2 pela necessidade de reposição de vitamina B12. Dos que usaram a dosagem direta do nível sérico, 2 fizeram dosagem de Homocisteína e Ácido Metil Malônico, o que aumentou a taxa de detecção da hipovitaminose em pelo menos 30%. Todos os trabalhos e seus autores estão contemplados no Quadro 1,

Quadro 1 – Relação de títulos e autores considerados na análise

Título	Autores
Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency.	Jameson R. Lam, MPH; Jennifer L. Schneider, MPH; Wei Zhao, MPH; Douglas A. Corley, MD, PhD
Vitamin B12 deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors.	B. I. HIRSCHOWITZ, J. WORTHINGTON & J. MOHNEN
A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults.	Robert J. Valuck e J. Mark Ruscin
Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B12 levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome.	Basel Termanini, MD, Fathia Gibril, MD, Vincent E. Sutliff, MD, Fang Yu, MD, David J. Venzon, PhD, Robert T. Jensen, MD
Effect of short- and long-term treatment with omeprazole on the absorption and serum levels of cobalamin.	B. E. SCHENK, H. P. M. FESTEN*, E. J. KUIPERS, E. C. KLINKENBERG-KNOL & S. G. M. MEUWISSEN
Effect of hypochlorhydria due to omeprazole treatment or atrophic gastritis on protein-bound vitamin B12 absorption.	John R. Saltzman, MD, James A. Kemp, MD, Barbara B. Golner, RN, Marcos C. Pedrosa, MD, Gerard E. Dallai, MD, and Robert M. Russell, MD, FACN
Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12)	Stefan P. Marcuard; Lisa Albernaz; and Prabhaker G. Khazanie
Serum iron, ferritin, and vitamin B12 during prolonged omeprazole therapy.	Herbert Koop, M.D., and Max Georg Bachem, M.D.
The association between antiulcer medication and initiation of cobalamin replacement in older persons.	Susan L. Mitchella,*, Kenneth Rockwood
Use of proton pump inhibitors is not associated with Vitamin B12 deficiency and in older hospital patients: A case control study	P.E. Cotter , S.T. O’Keeffe
Increased Vitamin B12 Requirement Associated with Chronic Acid Suppression Therapy	Rex W Force, Angela D Meeker, Paul S Cady, Vaughn L Culbertson, Wendy S Force, and Craig M Kelley
Vitamin B12 Deficiency is Linked with Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors in Institutionalized Older Adults: Could a Cyanocobalamin Nasal Spray be Beneficial?	Nancy R. Rozgony MS, RD, LD a , Chengshun Fang PhD a , Marie F. Kuczmarski PhD a & Harold Bob MD

Fonte: os autores, 2020.

Como também, as comparações pertinentes à análise foram descritas no Quadro 2.

Quadro 2 - Quadro de análises comparativas

Título	Tipo de estudo	Resultado	Número de pacientes usando IBP	Diagnostico de hipovitaminose
Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency.	Caso controle	Associação positiva	16330	nível sérico < 281 pg/ml
Vitamin B12 deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors.	Coorte prospectivo	Associação positiva	61	nível sérico, Hcy e MMA (não cita valores)
A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults.	Caso controle	Associação positiva	53	< 130 pg/mL ou entre 130-300pg/mL com MMA >271 nmol/l e HCYS >13.9 umol/l
Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B12 levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome.	Coorte prospectivo	Associação positiva	111	nível sérico < 200 pg/mL
Effect of short- and long-term treatment with omeprazole on the absorption and serum levels of cobalamin.	Grupo 1: ensaio clínico Grupo 2: coorte histórico	Associação negativa	33	nível sérico < 180 pg/mL
Effect of hypochlorhydria due to omeprazole treatment or atrophic gastritis on protein-bound vitamin B12 absorption.	Coorte prospectivo	Associação positiva	8	pelo nível sérico, mas não relata valor
Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12)	Ensaio clínico	Associação positiva	10	pelo nível sérico, mas não relata valor
Serum iron, ferritin, and vitamin B12 during prolonged omeprazole therapy.	Coorte retrospectivo	Associação negativa	34	pelo nível sérico, mas não relata valor
The association between antiulcer medication and initiation of cobalamin replacement in older persons.	Caso controle	Associação positiva	125	não houve análise (usou as pessoas que tiveram que repor a vitamina)
Use of proton pump inhibitors is not associated with Vitamin B12 deficiency and in older hospital patients: A case control study	Caso controle	Associação negativa	59	nível sérico < 150 pmol/l
Increased Vitamin B12 Requirement Associated with Chronic Acid Suppression Therapy	Caso controle	Associação positiva	125	não houve análise (usou as pessoas que tiveram que repor a vitamina)
Vitamin B12 Deficiency is Linked with Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors in Institutionalized Older Adults: Could a Cyanocobalamin Nasal Spray be Beneficial?	Caso controle	Associação positiva	17	nível sérico < 350 pmol/l

5 DISCUSSÃO

Na literatura existe uma grande quantidade de trabalhos que buscam relacionar o uso prolongado de inibidor da bomba de próton a seus efeitos colaterais, incluindo câncer gástrico, infecções bacterianas, hipergastrinemia, pneumonias, deficiências vitamínicas e osteoporose.⁵ Essa revisão tentou basear-se em trabalhos que discutissem estritamente sobre a absorção de vitamina B12, relacionando esse desfecho ao uso de inibidores de bombas de prótons.

Nesse trabalho, analisou-se 12 estudos de diferentes qualidades, sendo distribuídos entre casos controle, coortes prospectivos, coortes retrospectivos e ensaios clínicos. Essa distribuição foi semelhante a outras revisões bibliográficas, como: *Association between vitamin B12 deficiency and long-term use of acid-lowering agents: a systematic review and meta-analysis* e *Drug-Induced Vitamin B12 Deficiency: A Focus on Proton Pump Inhibitors and Histamine-2 Antagonists*, as quais também encontraram, ao final de suas análises, uma associação positiva entre causa e efeito. Vale a pena pontuar que os três trabalhos possuem como fontes principais trabalhos de caso-controle, o que reforça a adequabilidade e replicabilidade dessa pesquisa.

Dentre os 12 trabalhos analisados, 75% aponta uma associação positiva, sugerindo veracidade na hipótese inicial, o que também se assemelha ao observado em outras revisões citadas anteriormente. Dos três trabalhos que não encontraram associação positiva, nenhum possui relevância similar àqueles que encontraram, uma vez que os somando, o número total de pacientes acompanhados foi de 93 e a média de acompanhamento de 2,85 anos, contra 16.840 pacientes e média de 6,28 anos nos estudos que encontraram associação.

Para se realizar um estudo retrospectivo é fundamental que haja credibilidade nos dados de registros a serem computados, em relação à exposição do fator e à sua intensidade, assim como pela ocorrência da doença/situação clínica por esse motivo.¹⁸ No caso dessa revisão, trabalhos que busquem o uso prévio de IBP em pacientes já diagnosticados com a deficiência vitamínica são considerados ideais para a análise que buscamos. Sendo assim, é benéfico que haja estudos de caso controle, uma vez que é o melhor para identificar fatores de risco/etiologia em desfechos raros e que demandem longo tempo para ocorrer, como é o caso da hipovitaminose B12. Portanto, tem-se como ponto positivo que metade das análises são do tipo caso-controle.

A diminuição nos níveis de vitamina B12 pode estar associada, independentemente do uso de IBP, ao envelhecimento. Em idosos, a hipovitaminose pode ser associada a fatores encontrados mais comumente nessa faixa etária, como anemia perniciosa, cirurgias gástricas e atrofia gástrica, que levam à má absorção da vitamina em questão.¹⁹ Por tanto, é interessante que os estudos possuam amostras de diferentes faixas etárias, o que foi avaliado nos trabalhos que descreveram a idade dos pacientes.

Além disso, é ideal para a revisão que se saiba o valor prévio do nível sérico de vitamina B12 das populações para entender por meio de comparação o impacto que o IBP teve sobre esse nível. Dos artigos, apenas 2 possuíam controle de tal vitamina antes de ser usado IBP e a maioria não cita informações em relação a isso. No artigo *Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B12 levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome*, esse dado fazia parte apenas de uma subanálise do estudo, com 8 pacientes e mesmo assim não apresentava comparação com grupo controle e nem diferenciava o uso de IBP e inibidores H2. Já no artigo *Effect of short- and long-term treatment with omeprazole on the absorption and serum levels of cobalamin* houve a comparação da vitamina B12 antes e depois do uso do IBP em todos os pacientes da amostra, porém foi utilizado para isso a excreção da vitamina B12, e não os níveis séricos.

O tempo de acompanhamento é outro fator de grande relevância para avaliação da relação entre o uso de IBP e a hipovitaminose B12, levando-se em consideração que ela está associada ao uso crônico da medicação.²⁰ Como mencionado, há grande variabilidade de dados na literatura nesse aspecto, e não há descrito um tempo específico necessário para provocar alterações proliferativas gástricas,⁵ porém, sabe-se que um período de acompanhamento muito curto não é suficiente para desencadeá-lo em todos os pacientes. Dessa forma, consideramos o tempo médio de acompanhamento dos pacientes nos artigos analisados (média de 5,7 anos), satisfatório e compatível com o tema. Um ponto positivo foi que os trabalhos que encontraram associação positiva são aqueles com maior tempo de acompanhamento, e podemos citar como exemplo *Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency*, que analisou os pacientes entre 1997 e 2011.

Esse é um dos trabalhos com maior repercussão na literatura sobre o assunto e o com maior peso nessa análise (maior número de pacientes e maior tempo de acompanhamento) e também foi discutido em outras revisões como *Association between vitamin B12 deficiency and long-*

term use of acid-lowering agents: a systematic review and meta-analysis e *Drug-Induced Vitamin B12 Deficiency: A Focus on Proton Pump Inhibitors and Histamine-2 Antagonists* e ele possui um forte impacto em todas as categorias analisadas nesta revisão. Os autores compararam um grupo de 25.956 pacientes que já possuíam diagnóstico de deficiência de vitamina B12 contra um de 184.199 que não possuíam, e analisaram o uso pregresso de IBPs e anti-histamínicos H2. É um trabalho de caso controle, o que é bom para a interpretação do desfecho como discutido anteriormente, embora esse tipo de estudo esteja sujeito a vieses, principalmente de seleção.¹⁸ No caso do trabalho em questão, os pesquisadores se basearam em bancos de dados e utilizaram um grupo controle com características distintas às dos casos, o que nos faz refletir sobre a aplicabilidade do trabalho para diferentes populações.

As deficiências significativas de vitamina B12 podem ser detectadas por aumento de ácido metilmalônico e homocisteína (MMA e Hcy), mesmo na ausência de danos hematológicos e sem a necessidade de baixos níveis de vitamina B12 sérica total. A associação de testes laboratoriais tem auxiliado a reconhecer e estudar estágios precoces, expandindo a definição de deficiência de vitamina B12.¹⁵ Sendo assim, vê-se que a análise da hipovitaminose B12 é débil em alguns artigos, uma vez que apenas dois deles utilizaram esses métodos, que possuem importância no diagnóstico precoce. Além disso, os níveis de vitamina B12 séricos são considerados baixos quando sua concentração é inferior a 200pg/ml (148pmol/l).¹⁶ Muitos estudos não citaram a dosagem que consideram como hipovitaminose e, dentre os que demonstraram a dosagem sérica, utilizaram valores entre 130 e 900 pg/ml, ou seja, valores muito distintos dos descritos na literatura, e muito variáveis, o que pode ter interferido nos resultados.

Como já mencionado, os inibidores de bombas de prótons são amplamente utilizados ao redor do mundo para tratamento de várias doenças, como DRGE (com e sem esofagite), doença ulcerosa péptica, dispepsia funcional e síndrome de *Zollinger Ellison*, em doses e períodos de tratamento diferentes. Essa classe de medicamentos pode causar múltiplos efeitos adversos dose-dependentes, além da hipovitaminose B12, como infecção por *Clostridium difficile*, fraturas, nefrite intersticial, pneumonia, eficácia reduzida do clopidogrel e reaparecimento mais acentuado (*rebound*) de hipersecreção ácida quando interrompidos.²¹ Por isso, é importante para a análise causal do uso em relação a esses efeitos que os estudos fornecessem a dose dos tratamentos. Porém, metade dos artigos não realizou controle sobre a dose do IBP e da outra metade, um controlou com o número de comprimidos por dia, mas não a miligramagem, e os

outros 5 descreveram a miligramagem da medicação (que variou de 20 a 120 mg de omeprazol e 15 a 450 mg de lansoprazol), porém não estabeleceram a quantidade que os pacientes deveriam tomar por dia. Assim, conclui-se que as doses variaram muito em cada paciente e não houve rigor nesse controle na maioria dos estudos, o que é prejudicial para se formar uma conclusão causal.

Dois dos estudos analisados, ambos com associação positiva entre a hipovitaminose B12 e o uso dos inibidores de bombas de prótons, tiveram como amostra pacientes com a síndrome de *Zollinger Ellison*, o que pode ter alterado o desfecho em questão. Essa síndrome é caracterizada como hipergastrinemia decorrente de um gastrinoma, que leva ao aumento da acidez gástrica.²² Nesses casos, a supressão ácida pelo IBP deve ser feita de forma mais prolongada e em doses mais altas, o que pode promover um quadro mais acentuado de má absorção e deficiência de vitamina B12 em pacientes com essa síndrome do que em outras populações, diminuindo a aplicabilidade desses estudos.²³

Em suma, entende-se que a maioria dos trabalhos que existem na literatura mundial sobre o tema apontam para uma associação positiva entre o uso prolongado dos inibidores de bomba de prótons e a diminuição da absorção de cobalamina, o que pode ser explicado pela diminuição da secreção de ácido clorídrico e consequente diminuição da acidez gástrica. No entanto, destacamos alguns pontos negativos nos trabalhos, o que nos leva a analisá-los com parcimônia.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante da presente análise, considerou-se que os inibidores de bombas de prótons ainda permanecem como medicamentos essenciais para tratamentos na medicina atual, como doença ulcerosa péptica, doença do refluxo gastroesofágico, dispepsias, erradicação da bactéria *Helicobacter pylori* e terapia de manutenção do esôfago de *Barrett*. Esse trabalho reforça que o uso crônico dos IBPs pode levar à diminuição da absorção de vitamina B12 pelo sistema gastrointestinal. No entanto, espera-se que futuros trabalhos possam colaborar na demonstração de uma associação causal entre a exposição e o desfecho. Sendo assim, é de extrema importância que se continue estudando esse tema, visando à ampliação do conhecimento sobre o uso desses medicamentos levando à hipovitaminose B12.

REFERÊNCIAS

1. Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: Optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology* [Revista em Internet], 2000; 118(2): 9-31.
2. Omeprazol [Bula]. Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A. Cápsula Dura de Liberação Retardada 20mg.
3. Esomeprazol magnésio [Bula]. Ranbaxy Farmacêutica Ltda. .Esomeprazol Magnésico Comprimidos Revestidos 20 mg & 40mg
4. Mukherjee S, Jana T, Pan J-J. Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors on Platelet Count: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Gastrointest Med* [Revista em Internet], 2018; 1-5.
5. Arai A, Maria S, Gallerani C. Uso Crônico De Fármacos Inibidores Da Bomba De Prótons : Eficácia Clínica e Efeitos Adversos. 2011.
6. Rodrigues S S, Fonseca, C C Neves, M, T, D. Células endócrinas do sistema gastroenteropancreático: Conceitos, distribuição, secreções, ação e controle. *Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia*, 2005; 8 (2):171-180.
7. Bighetti A E, Antônio MA, De Carvalho, JE. Regulação e Modulação Da Secreção Gástrica. *Revista de Ciências Médicas*, 2002;11(1):55-60.
8. Pantoprazol [Bula]. Accord Farmacêutica Ltda. Comprimido Gastrorresistente 20mg
9. Pantoprazol [Bula]. Merck S / A.Comprimido revestido 20mg e Comprimido revestido 40mg
10. McColl K. Effect of Proton Pump Inhibitors on Vitamins and Iron. *Am J Gastroenterol* [Revista em Internet], 2009;104.
11. FrestonJW. Omeprazole, hypergastrinemia, and gastric carcinoid tumors. *Annals of Internal Medicine*, 1994;121(3):232-3.
12. Kuipers EJ. Proton pump inhibitors and gastric neoplasia. 2006; 55: 1217-21.
13. Nardelli S, Gioia S, Ridola L, Farcomeni A, Merli M, Riggio O. Proton Pump Inhibitors Are Associated With Minimal and Overt Hepatic Encephalopathy and Increased Mortality in Patients With Cirrhosis. *Hepatology*. 2019;
14. Xie Y, Bowe B, Yan Y, Xian H, Li T, Al-Aly Z. Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with proton pump inhibitors among US veterans: Cohort study. *BMJ*. 2019.
15. Paniz C, Grotto D, Schmitt GC, Valentini J, Schott KL, Pomblum VJ, et al. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. *J Bras Patol*

- e Med Lab [Revista em Internet]. 2005;323–34.
16. Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency - A 21st century perspective. *Clin Med*. 2015;15(2):145-50.
 17. Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Ben Abdelgheni M, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. 2004; 171: 251-9.
 18. Hochman B, Nahas FX, OliveiraRS F, Ferreira LM. Desenhos de pesquisa. *Acta Cir Bras* [Revista em Internet]. 2005; 2.
 19. Coussirat C. Prevalência de Deficiência De Vitamina B12 e Ácido Fólico e Sua Associação com Anemia em Idosos Atendidos em Um Hospital Universitário. 2010;
 20. Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. *Digestive Diseases and Sciences* 2011; 56: 931-50.
 21. George HM. Supressão Ácida: Utilização dos Inibidores da Bomba de Protões e das suas Alternativas Terapêuticas. 2011;1-20.
 22. Alventosa-Mateu C, Ferrer-Barceló L, Huguet-Malavés JM, Ferrer-Arranz L, Monzó-Gallego A, Medina-Chuliá E. Síndrome de Zollinger-Ellison. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2013;105(10):641-3.
 23. Hoefler R, Leite B F. Segurança do uso contínuo de inibidores da bomba de prótons. *Bol Farmacoter*. 2009;1 e 2:1-6.