

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

IMPLICAÇÕES FARMACOCINÉTICAS DO USO DE INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÕES NA POPULAÇÃO IDOSA POLIMEDICADA

Trabalho submetido por
Tatiana Sofia Dourado Próspero
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

outubro de 2025

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

IMPLICAÇÕES FARMACOCINÉTICAS DO USO DE INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÕES NA POPULAÇÃO IDOSA POLIMEDICADA

Trabalho submetido por
Tatiana Sofia Dourado Próspero
para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof^a Doutora Maria Deolinda Auxtero

outubro de 2025

Dedicatória

Aos meus pais, que com amor e dedicação moldaram quem sou. Eternamente, os meus heróis.

“We must have perseverance and above all confidence in ourselves. We must believe that we are gifted for something and that this thing must be attained.”

Marie Curie

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço profundamente aos meus pais, os meus maiores pilares. Foram eles que tornaram possível a concretização deste sonho de ser farmacêutica. Um simples “obrigada” é insuficiente para expressar a gratidão pelo carinho, apoio, compreensão e força incondicional. Obrigada por me ensinarem a acreditar em mim e a ser resiliente perante as adversidades da vida. Espero orgulhar-vos sempre.

À minha avó, de voz sábia e coração doce, o amor da minha vida. O teu amor incondicional será para sempre uma fonte de força e motivação.

Ao João, pelo amor, paciência e companheirismo. Ao teu lado aprendi a sonhar alto, com os pés firmes na terra, e que tudo o que merecemos vem daquilo por que lutamos. Obrigada por estares ao meu lado ao longo de todos estes anos.

À minha família e à família do João, por acompanharem de perto a vossa menina e por serem sempre incríveis.

Aos meus amigos e amigas, pela presença constante.

Ao meu quarteto da faculdade, o Pedro, a Natália e a Inês, obrigada por tantas vezes serem apoio, compreensão e verdadeira família. Na faculdade não caminhamos sozinhos, e convosco cresci, chorei, ri e vivi momentos eternos que guardarei no coração. Que esta amizade perdure por toda a vida.

À minha orientadora, Prof.^a Doutora Maria Deolinda Auxtero, pela paciência, compreensão e apoio ao longo desta monografia. Obrigada por acreditar em mim e pelo exemplo de profissionalismo e dedicação. Foi um privilégio aprender consigo.

A todos os professores que encontrei neste percurso, obrigada pela disponibilidade, rigor e dedicação, que tanto contribuíram para a minha formação académica e profissional.

À CUF Tejo, pela forma como me acolheram e pelos ensinamentos valiosos em Farmácia Hospitalar, que nunca esquecerei. À Farmácia Ideal, pela oportunidade de integrar a equipa, pelo testemunho sobre a importância da Farmácia Comunitária e pelo exemplo do impacto que esta profissão tem na comunidade.

Por fim, mas não menos importante, a esta *muy noble academia*, a Egas Moniz, obrigada por me proporcionar cinco anos inesquecíveis, que levarei para sempre comigo.

Resumo

Os inibidores da bomba de prótons (IBP) são amplamente utilizados no tratamento de doenças relacionadas com a hipersecreção gástrica, como a doença do refluxo gastroesofágico, úlceras pépticas, gastrite, esofagite de refluxo e para a erradicação do *Helicobacter pylori*. Em Portugal, estão disponíveis várias moléculas desta classe terapêutica, incluindo omeprazol, pantoprazol, esomeprazol, lansoprazol e rabeprazol. Estes fármacos atuam por inibição irreversível da H⁺/K⁺ ATPase das células parietais gástricas, promovendo uma supressão prolongada da secreção ácida.

Apesar da sua eficácia e aparente segurança, o uso prolongado de IBP na população idosa polimedicada levanta preocupações significativas. O envelhecimento está associado a alterações farmacocinéticas relevantes, nomeadamente ao nível da absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME), que podem comprometer a eficácia e segurança destes medicamentos. Nos idosos polimedicados, o risco de interações medicamentosas é elevado, sobretudo com fármacos metabolizados pelas mesmas vias hepáticas. Adicionalmente, os IBP podem interferir na absorção ou metabolismo de outros medicamentos, aumentando o risco de reações adversas.

Apesar de classificados como medicamentos potencialmente inapropriados (MPI) em indivíduos com mais de 65 anos, os IBP continuam a ser prescritos por períodos prolongados e, por vezes, sem indicação clínica clara. Tal prática tem sido associada a efeitos adversos relevantes, como défices de micronutrientes, alterações da microbiota, fraturas osteoporóticas, complicações renais, hipergastrinémia e possível declínio cognitivo.

Neste contexto, o papel do farmacêutico é central na promoção do uso racional dos IBP, através da revisão terapêutica periódica, identificação de interações, monitorização de efeitos adversos e apoio à desprescrição sempre que clinicamente indicada, contribuindo para uma terapêutica mais segura, eficaz e individualizada.

Palavras-chave: Inibidores da Bomba de Prótons (IBP); Idosos; Polifarmácia; Farmacocinética.

Abstract

Proton pump inhibitors (PPIs) are widely used in the treatment of diseases related to gastric hypersecretion, such as gastroesophageal reflux disease, peptic ulcers, gastritis, reflux esophagitis, and for the eradication of *Helicobacter pylori*. In Portugal, several molecules in this therapeutic class are available, including omeprazole, pantoprazole, esomeprazole, lansoprazole, and rabeprazole. These drugs act by irreversibly inhibiting H⁺/K⁺ ATPase in gastric parietal cells, promoting prolonged suppression of acid secretion.

Despite their efficacy and apparent safety, prolonged use of PPIs in the polymedicated elderly population raises significant concerns. Aging is associated with relevant pharmacokinetic changes, particularly in terms of absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME), which can compromise the efficacy and safety of these drugs. In polymedicated elderly patients, the risk of drug interactions is high, especially with drugs metabolized by the same hepatic pathways. In addition, PPIs may interfere with the absorption or metabolism of other drugs, increasing the risk of adverse reactions.

Although classified as potentially inappropriate medications (PIMs) in individuals over 65 years of age, PPIs continue to be prescribed for prolonged periods and sometimes without clear clinical indication. This practice has been associated with significant adverse effects, such as micronutrient deficiencies, changes in the microbiota, osteoporotic fractures, renal complications, hypergastrinemia, and possible cognitive decline.

In this context, the role of the pharmacist is central in promoting the rational use of PPIs through periodic therapeutic review, identification of interactions, monitoring of adverse effects, and support for deprescribing whenever clinically indicated, contributing to safer, more effective, and individualized therapy.

Keywords: Proton Pump Inhibitors (PPIs); Elderly; Polypharmacy; Pharmacokinetics.

Índice

Resumo	1
Abstract	3
Índice	5
Índice de Figuras	9
Índice de Tabelas	11
Lista de Abreviaturas.....	13
I. Introdução	15
II. Objetivos.....	17
III. Metodologia.....	19
<i>Fontes de informação</i>	<i>19</i>
<i>Estratégia de pesquisa.....</i>	<i>19</i>
<i>Critérios de elegibilidade</i>	<i>19</i>
Inclusão.....	19
Exclusão	20
<i>Processo de seleção.....</i>	<i>20</i>
<i>Extração de dados</i>	<i>20</i>
IV. Estômago: anatomia e fisiologia.....	21
<i>Nível Celular</i>	<i>23</i>
Células Parietais	24
Células Principais	24
Células Neuroendócrinas.....	24
<i>Processo de secreção ácida.....</i>	<i>25</i>
V. Patologias Gástricas	27
<i>Úlcera Péptica.....</i>	<i>27</i>
<i>Infeção por Helicobacter pylori</i>	<i>28</i>
<i>Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE).....</i>	<i>32</i>
<i>Dispepsia</i>	<i>34</i>
<i>Esófago de Barret.....</i>	<i>36</i>
<i>Síndrome Zollinger-Ellison</i>	<i>37</i>
VI. Polimedicação no idoso	39

<i>Definição e prevalência da polimedicação</i>	39
<i>Riscos associados</i>	39
<i>Adesão à terapêutica e fatores de não adesão</i>	40
<i>Implicações clínicas</i>	41
<i>Estratégias de Intervenção</i>	41
Revisão periódica da medicação.....	41
Desprescrição individualizada.....	41
Acompanhamento farmacêutico contínuo.....	41
Educação do doente e do cuidador informal	41
VII. Alterações farmacocinéticas no idoso	41
<i>Absorção</i>	43
<i>Distribuição</i>	44
<i>Metabolismo</i>	45
<i>Excreção</i>	46
VIII. Inibidores da Bomba de Prótons	49
<i>Aplicações clínicas</i>	49
<i>Mecanismo de ação</i>	50
<i>Estrutura química e formas farmacêuticas</i>	51
<i>Farmacocinética</i>	52
Particularidades farmacocinéticas dos IBP na população geriátrica	54
<i>Interações medicamentosas e implicações clínicas</i>	57
Interações farmacológicas com outros medicamentos	57
Interferência na absorção de micronutrientes	59
<i>Efeitos adversos e segurança</i>	60
Risco de fraturas	60
Infeções GI	61
Infeções Respiratórias.....	62
Efeitos renais	62
Risco de demência e declínio cognitivo	63
Hipergastrinemia	64
Síntese dos Efeitos adversos relacionados com os IBP	65
IX. Alternativas terapêuticas aos IBP e terapia não farmacológica	67
<i>Alternativas terapêuticas</i>	67
<i>Terapia não farmacológica</i>	69
Modificação do estilo de vida.....	69
Nutrição	69
X. Metodologias para a desprescrição gradual dos IBP	71
<i>Motivos para desprescrição</i>	71
<i>Causas de não desprescrição</i>	72

<i>Critérios de avaliação</i>	72
<i>Estratégias de desprescrição</i>	73
XI. Papel do farmacêutico no uso racional de IBP	75
<i>Introdução</i>	75
<i>Avaliação da prescrição inicial e seleção do fármaco</i>	75
<i>Administração e adesão à terapêutica</i>	76
Doentes com disfagia ou nutrição enteral/parenteral	76
<i>Monitorização de interações e segurança</i>	77
<i>Educação para a saúde</i>	77
<i>Revisão terapêutica e desprescrição</i>	78
<i>Síntese final</i>	79
XII. Conclusão	81
XIII. Bibliografia	83

Índice de Figuras

Figura 1.Estrutura etária da população residente em Portugal entre 2012 e 2023 (fonte: INE, 2024)	16
Figura 2. Fluxograma Prisma	20
Figura 3.Partes Anatômicas do Estômago, fonte: (American Cancer Society, 2021)....	22
Figura 4.Fisiologia do Estômago, adaptado de (D. Teixeira, 2021).....	23
Figura 5.Representação morfológica da célula parietal em estímulo e em repouso, fonte: (Toma, 2022)	26
Figura 6.Secreção de ácido clorídrico pelas células parietais, fonte: (Mckie et al., 2023)	26
Figura 7. Esquema de Tratamento, adaptado de Diretrizes Mundiais da WGO Helicobacter Pylori.....	31
Figura 8. Fases de excreção do nefrónio	47
Figura 9. Fórmula CKD-EPI 2009 para cálculo da TFGe, fonte:(Malheiro et al., 2025)	48
Figura 10.Mecanismo de ação dos IBP, fonte: (Jenkins & Modolell, 2023)	51
Figura 11. Diferenças na concentração de fármacos ligados a proteínas com albuminemia normal e hipoalbuminemia, adaptado de (Idasiak-Piechocka et al., 2025).....	56
Figura 12.Principais Interações Farmacológicas dos IBP, baseado em resumo das características do medicamento (RCM)	58
Figura 13.Processo de revisão da terapêutica com IBP, adaptado de (Fj et al., 2023)...	74

Índice de Tabelas

Tabela 1. Células especializadas nas glândulas gástricas, adaptado de (Müller & Laura, 2024).....	25
Tabela 2. Fatores de risco na úlcera péptica	28
Tabela 3. Sintomas na DRGE, adaptado de Livro “Doença do Refluxo Gastroesofágico: Do diagnóstico à terapêutica”, Sociedade Portuguesa de Gastroenterologia	34
Tabela 4..Alterações fisiológicas no idoso, adaptado de (Ponciano & Matos, 2021)	42
Tabela 5. Fatores de Risco com indicação para uso de IBP como profilaxia, adaptado de (C. Jorge et al, 2022)	50
Tabela 6. Propriedades Farmacocinéticas dos IBP, adaptado de (Fan et al., 2025; Strand et al., 2017)	54
Tabela 7.Matriz expandida da evidência sobre efeitos adversos e interações dos IBP ..	66
Tabela 8.Alimentos associados ao agravamento dos sintomas gastrointestinais	69

Lista de Abreviaturas

Ag-Ac– Antígeno-Anticorpo

AINE– Anti-inflamatórios não esteroides

AUC– Área sob a curva

C_{max}– Concentração máxima

CRH– Corticotrofina

DF– Dispepsia funcional

DMO– Densidade Mineral Óssea

DRC– Doença renal crónica

DRGE– Doença do refluxo gastroesofágico

EB– Esófago de Barrett

EEI– Esfíncter esofágico inferior

EGFR– Taxa de filtração glomerular

EPP– Efeito de primeira passagem

HP– *Helicobacter pylori*

HTA– Hipertensão arterial

IBP– Inibidores da bomba de prótons

IMC– Índice de massa corporal

ISRS– Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina

IV– Intra-venoso

ME– Metabolismo Extenso

MF– Metabolismo Fraco

MI– Metabolismo Intermédio

MALT– Linfoma gástrico do tipo tecido linfoide associado à mucosa

MPI– Medicação potencialmente inapropriada

PORDATA– Portal estatístico da Fundação Francisco Manuel dos Santos

PPIs– Proton Pump Inhibitors

PRM– Problemas relacionados com a medicação

RAM – Reações adversas a medicamentos

SCR– Níveis de creatinina sérica

SZE– Síndrome de Zollinger-Ellison

tmax– Tempo máximo

TFG– Taxa de filtração glomerular

TFGe– Taxa de filtração glomerular estimada

I. Introdução

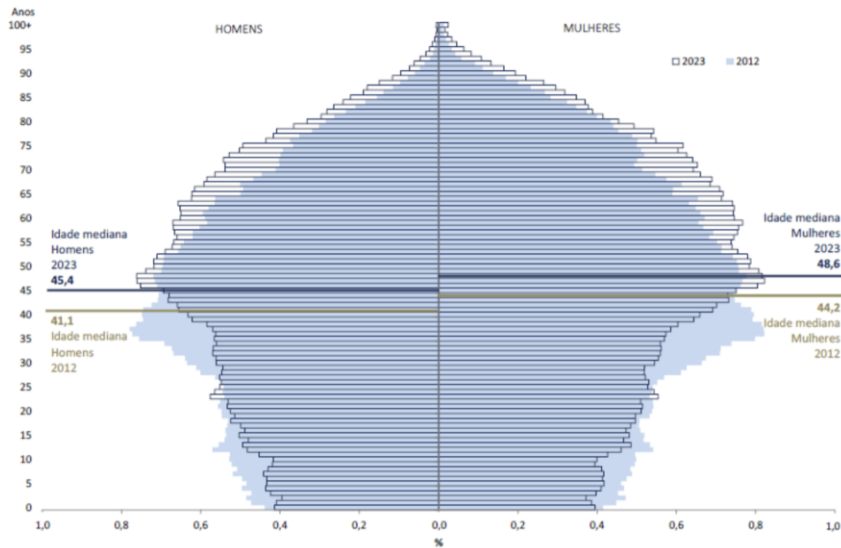
O envelhecimento populacional constitui um dos maiores desafios de saúde pública do século XXI. A esperança média de vida tem vindo a aumentar globalmente, impulsionada por significativos avanços nos cuidados de saúde, nas condições sanitárias e nas estratégias de prevenção da doença. Esta evolução tem conduzido a uma transformação profunda da estrutura etária, caracterizada por uma redução da natalidade e por um envelhecimento progressivo, visível na inversão do formato tradicional da pirâmide etária (Figura 1). Em Portugal, a esperança média de vida à nascença era de 80,41 anos no triénio 2013–2015 para 81,49 anos no período 2022–2024, segundo dados recentes do Instituto Nacional de Estatística (INE, 2025). De acordo com o portal estatístico da Fundação Francisco Manuel dos Santos (PORDATA), o índice de envelhecimento atingiu, em 2024, o valor de 192,4 idosos por cada 100 jovens, revelando o impacto crescente desta tendência demográfica e a pressão acrescida sobre o sistema nacional de saúde.

A Figura 1 ilustra estas mudanças: em 2023, a pirâmide etária da população residente apresenta já uma base significativamente mais estreita do que em 2012, reflexo do decréscimo da natalidade, enquanto os escalões etários superiores evidenciam um alargamento progressivo, traduzindo o aumento da longevidade. Importa ainda referir que as mulheres vivem, em média, mais do que os homens (INE, 2025), sendo predominantes nos grupos etários mais avançados, o que contribui para uma população idosa maioritariamente feminina.

A idade mediana da população portuguesa também registou um aumento significativo entre 2012 e 2023:

- Nos homens, passou de 41,1 anos para 45,4 anos;
- Nas mulheres, subiu de 44,2 anos para 48,6 anos.

Estes dados reforçam a evidência do envelhecimento populacional e colocam desafios acrescidos no âmbito das políticas de saúde pública, da sustentabilidade da segurança social e da resposta aos cuidados de longa duração. O aumento da longevidade está associado a uma maior prevalência de doenças crónicas (multimorbilidade) e à necessidade de terapêuticas múltiplas e prolongadas, favorecendo a polimedicação, particularmente no idoso, que se torna mais vulnerável a reações adversas, interações medicamentosas e problemas de adesão (Kurczewska-Michalak et al., 2021).



Fonte: INE, Estimativas anuais da população residente e Indicadores Demográficos.

Figura 1. Estrutura etária da população residente em Portugal entre 2012 e 2023 (fonte: INE, 2024)

Entre os grupos farmacológicos mais utilizados nesta população destacam-se os inibidores da bomba de prótons (IBP). Estes medicamentos são amplamente prescritos para tratamento da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), dispepsia e prevenção de hemorragia gastrointestinal, encontrando-se frequentemente incluídos em esquemas terapêuticos complexos. A nível nacional, entre 2020 e 2022, os IBP representaram 5,7 % de todos os medicamentos prescritos em ambulatório em indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos (Romano et al., 2025). Contudo, a sua utilização nem sempre se encontra clinicamente justificada, sendo frequente a manutenção da terapêutica para além do período recomendado, o que levanta questões sobre adequação, segurança e custo-efetividade (Rodrigues et al., 2024).

Os IBP apresentam diferenças farmacocinéticas relevantes, nomeadamente na biodisponibilidade, tempo de semivida, metabolismo e variabilidade interindividual, que podem ser influenciadas por fatores genéticos, idade avançada e administração concomitante de outros fármacos (Reis da Silva, 2024; Strand et al., 2017). Estas particularidades tornam a população geriátrica mais suscetível a interações medicamentosas e efeitos adversos, reforçando a necessidade de avaliação crítica da prescrição e acompanhamento individualizado.

O padrão de utilização prolongada levanta preocupações não apenas quanto à eficácia e segurança a longo prazo dos IBP, mas também relativamente ao impacto em termos de saúde pública, dado o elevado consumo e os custos associados. Nas últimas décadas, têm surgido preocupações quanto aos riscos clínicos associados ao uso prolongado de IBP,

incluindo défices nutricionais (vitamina B12, cálcio, magnésio), fraturas osteoporóticas, infeções gastrointestinais e respiratórias, alterações da função renal (Maes et al., 2017), e interações farmacológicas relevantes (Koyyada, 2021). A magnitude destes riscos torna-se particularmente significativa em doentes idosos polimedicados, sendo essencial que a prescrição seja fundamentada em critérios clínicos claros e acompanhada de estratégias de revisão terapêutica e desprescrição quando indicadas.

Assim, justifica-se uma análise crítica da literatura relativamente ao uso de IBP na população idosa, considerando simultaneamente o enquadramento da polimedicação. Importa avaliar os benefícios e riscos dos IBP, mas também o papel do farmacêutico na otimização da terapêutica, garantindo uma utilização mais segura, eficaz e racional.

Neste enquadramento, pretende-se, ainda, explorar de que modo este conhecimento poderá apoiar uma prescrição mais racional, a implementação de estratégias de desprescrição sempre que clinicamente indicadas, e um acompanhamento terapêutico mais seguro e eficaz.

II. Objetivos

O presente trabalho visa aprofundar a compreensão da utilização de IBP na população idosa, tendo em consideração as alterações fisiológicas inerentes ao envelhecimento e o contexto de polimedicação frequentemente observável neste grupo. Nesse sentido, propõe-se, em primeiro lugar, rever de forma crítica a evidência científica relativa ao uso de IBP em idosos, de modo a esclarecer como as modificações farmacocinéticas e farmacodinâmicas associadas à idade podem influenciar tanto a eficácia como a segurança do tratamento. Em sequência, pretende-se identificar e analisar os principais efeitos adversos e potenciais complicações decorrentes do uso prolongado destes fármacos, ponderando a vulnerabilidade acrescida da população idosa e o efeito multiplicador da polimedicação. Seguidamente, propõe-se investigar as interações medicamentosas clinicamente relevantes, avaliando de que forma a coadministração de múltiplos fármacos pode impactar a terapêutica com IBP, afetando a segurança e a qualidade de vida dos utentes. Por último, propõe-se discutir o papel do farmacêutico na promoção do uso racional de IBP, destacando intervenções de revisão terapêutica, monitorização contínua da medicação e estratégias de desprescrição, com o objetivo de otimizar a segurança, a eficácia e a individualização do tratamento nesta população vulnerável.

III. Metodologia

Realizou-se uma revisão narrativa sobre as implicações farmacocinéticas do uso de IBP em idosos polimedicados. Para o presente trabalho definiram-se previamente fontes de informação, estratégia de pesquisa, critérios de elegibilidade, processo de seleção e procedimentos de extração e síntese dos dados.

Fontes de informação

A pesquisa bibliográfica decorreu desde setembro de 2024 até 30 de setembro de 2025, nas bases de dados:

- PubMed/MEDLINE
- Google Scholar
- Web of Science Core Collection
- ScienceDirect (Elsevier)
- SciELO
- b-on (Biblioteca do Conhecimento Online)
- Outras fontes secundárias (documentos de entidades reguladoras e sociedades científicas quando pertinente).

Estratégia de pesquisa

A estratégia de pesquisa combinou termos livres e descritores (quando aplicável), com operadores booleanos AND/OR. Exemplos de termos usados (em português, inglês):

- “Farmacocinética” OR pharmacokinetics
- “Inibidores da bomba de prótons” OR proton pump inhibitors OR IBP/PPIs
- “Polifarmácia” OR polypharmacy
- “Idosos” OR older adults OR elderly
- “Patologias gástricas” OR acid-related diseases
- “Uso prolongado” OR long-term use

Critérios de elegibilidade

Inclusão

- Texto completo e gratuito, disponível na íntegra
- Tipos de estudo: artigos originais, revisões narrativas ou sistemáticas, estudos observacionais e ensaios clínicos
- Idiomas: português, inglês ou espanhol

- Atualidade e relevância científica para o tema (população idosa, polimedicação, IBP e farmacocinética/segurança/interações).

Exclusão

- Estudos desatualizados (sem pertinência para a evidência atual) ou estudos de caso isolado/séries de casos com relevância clínica limitada.
- Publicações sem revisão, duplicados e textos sem acesso integral.

Processo de seleção

1. Identificação: exportação dos resultados de cada base (formatos RIS/CSV/BibTeX)
2. Desduplicação: realizada no Mendeley, removendo duplicados automaticamente e por verificação manual
3. Triagem: leitura de títulos e resumos para aplicar os critérios de elegibilidade.
4. Leitura integral: avaliação do texto completo dos estudos potencialmente elegíveis
5. Inclusão: decisão final com registo dos motivos de exclusão na fase de texto completo

A Figura 2 representa de forma resumida o processo de seleção.

Fluxograma de seleção de acordo com a lista de verificação PRISMA

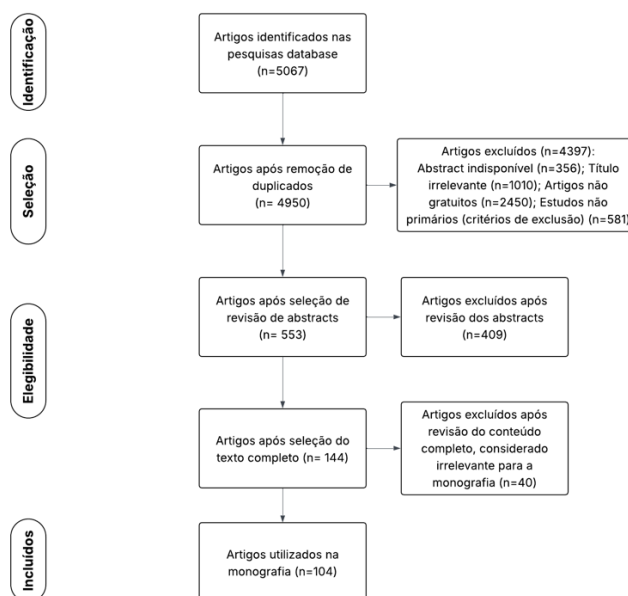


Figura 2. Fluxograma Prisma

Extração de dados

Para cada estudo incluído, foram extraídos de forma padronizada:

- Identificação: autor(es), ano.
- Desenho do estudo e amostra/população (idade, comorbilidades, polifarmácia).
- Intervenção/exposição (tipo de IBP, dose, duração).
- Desfechos: parâmetros ADME, interações (p.ex., CYP/transportadores), segurança (fraturas, défices de Mg/Vitamina B12, renal), eficácia clínica.
- Principais resultados e limitações reportadas.

IV. Estômago: anatomia e fisiologia

O estômago é a porção mais dilatada do trato digestivo. Anatomicamente, situa-se entre o esófago e o intestino delgado, mais precisamente no epigastro e em quase toda a região hipocondríaca esquerda (J. dos S. Martins et al., 2011). É considerado um órgão grande e oco, com uma significativa porção muscular, para armazenar grandes quantidades de alimentos, cerca de 2 a 3 litros de comida, sendo responsável por processos de digestão e absorção (Engevik et al., 2020). De todas as suas funções, a principal é armazenar e misturar o quimo, uma substância formada pela mistura dos alimentos com a secreção gástrica (Engevik et al., 2020). Além desta função, segrega vários componentes como o muco, o ácido clorídrico, o fator intrínseco, responsável pela absorção de vitamina B12, a gastrina e a pepsina que tem a função de hidrolisar proteínas (Engevik et al., 2020).

O estômago é composto por 5 principais áreas anatómicas (Figura 3) (American Cancer Society, 2021):

1. **Cárdia:** transição entre o esófago e o estômago.
2. **Fundo:** parte superior do estômago em conjunto com o corpo formam a porção vertical do estômago.
3. **Corpo:** região central e maior do estômago.
4. **Antro:** Faz parte da porção horizontal, localiza-se na região pilórica.
5. **Piloro:** Parte final do estômago que controla a passagem entre o estômago e o intestino delgado.

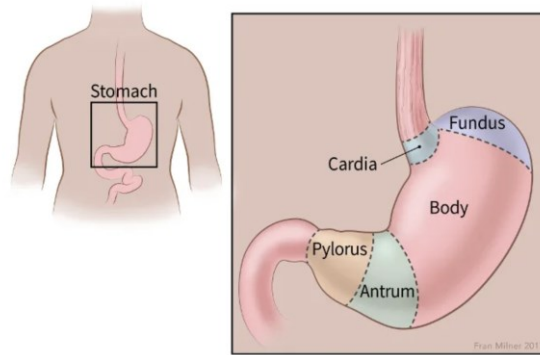


Figura 3. Partes Anatômicas do Estômago, fonte: (American Cancer Society, 2021)

Existem ainda duas áreas funcionais que são caracterizadas por glândulas, as gástricas e as pilóricas, que são responsáveis pela secreção de substâncias cruciais aos processos de digestão e homeostase do estômago (Müller & Laura, 2024).

A digestão no estômago inicia-se por processos mecânicos, como é exemplo o peristaltismo, e também por processos químicos, que envolvem a produção de ácido gástrico (Figura 4). A sua principal função é a digestão química (D. Teixeira, 2021) que se inicia pela presença de íons H^+ e Cl^- que formam o ácido clorídrico (HCl), permitindo um meio ácido favorável à conversão de pepsinogênio em pepsina, uma enzima responsável pela degradação de proteínas. São também libertadas secreções pelas células mucosas (formação de muco pela libertação de Muc5AC), por outras enzimas e pelas células parietais (produtoras do ácido clorídrico). Assim, o suco gástrico é formado por um conjunto de componentes produzidos pelas células da mucosa gástrica, o ácido clorídrico, muco e enzimas (Figura 4).

O produto final da digestão é denominado quimo (Figura 4) que passa para o intestino delgado onde continuará a ser envolvido por secreções pancreáticas, hepáticas e intestinais.

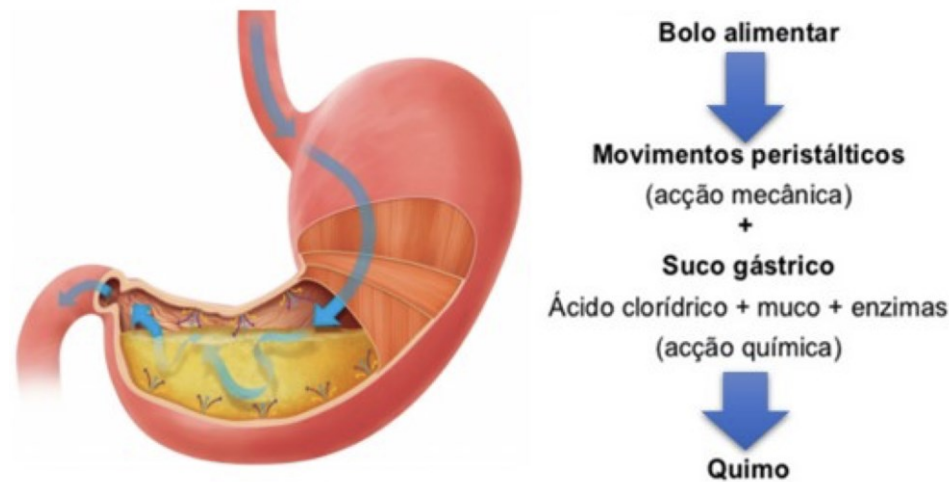


Figura 4. Fisiologia do Estômago, adaptado de (D. Teixeira, 2021)

Nível Celular

A parede gástrica encontra-se estruturalmente adaptada para a criação de um ambiente ácido, pH 2-3, essencial para a digestão. A mucosa gástrica apresenta uma superfície interna rugosa, característica que amplia a área de contacto e facilita a expansão do estômago durante a ingestão alimentar.

A parede gástrica está organizada em quatro camadas distintas: a mucosa, a submucosa, a muscular externa e a serosa (também designada de adventícia). A mucosa subdivide-se em três tipos de tecidos: o epitélio de superfície, a lâmina própria (tecido conjuntivo) e a muscular da mucosa. O epitélio de superfície invagina-se na lâmina própria, originando as fossetas gástricas e as glândulas gástricas.

As glândulas gástricas são constituídas por quatro tipos principais de células especializadas:

1. Células mucosas de superfície (células foveolares) – Responsáveis pela produção de muco, que forma uma barreira protetora contra a ação corrosiva do ácido gástrico.
2. Células parietais – Responsáveis pela secreção de ácido clorídrico (HCl) e do fator intrínseco, fundamental para a absorção da vitamina B12 no íleo terminal.
3. Células principais – Secretam pepsinogénio, o zimogénio precursor da pepsina
4. Células neuroendócrinas – Regulam a produção de ácido gástrico através da secreção de diversas moléculas sinalizadoras.

Células Parietais

As células parietais encontram-se maioritariamente no fundo do estômago e secretam HCl no lúmen gástrico (Tabela 1) através de canais intracelulares especializados. Paralelamente, estas células libertam fator intrínseco (Tabela 1).

A atividade das células parietais é regulada por três moléculas principais:

- Acetilcolina – Libertada pelo nervo vago (sistema nervoso parassimpático). (Schubert & Peura, 2008)
- Histamina – Produzida pelas células ECL (enterocromafins-like). (Schubert & Peura, 2008)
- Gastrina – Secretada pelas células G do antro gástrico. (Schubert & Peura, 2008)

Os recetores destas moléculas encontram-se na face basal das células parietais e controlam a atividade da bomba de prótons (H^+/K^+ ATPase), um canal proteico responsável pela troca de iões H^+ e K^+ , essencial para a secreção de ácido gástrico (Schubert & Peura, 2008). Os iões de cloreto (Cl^-) difundem-se para o lúmen gástrico através do canal K^+/Cl^- , resultando na formação de HCl (Schubert & Peura, 2008).

Células Principais

As células principais são estimuladas pela atividade colinérgica do sistema nervoso parassimpático e pela gastrina, sendo responsáveis pela secreção de pepsinogénio (Tabela 1). Este zimogénio converte-se na sua forma ativa, a pepsina, na presença de ácido gástrico, permitindo a digestão das proteínas em polipéptidos (D. Teixeira, 2021). O mecanismo de ativação do pepsinogénio evita a degradação precoce de proteínas fora do lúmen gástrico.

Células Neuroendócrinas

As células neuroendócrinas estão distribuídas pelas glândulas gástricas e atuam na regulação da secreção ácida (Tabela 1):

- Células semelhantes às ECL: Situam-se maioritariamente no fundo do estômago e secretam histamina quando estimuladas pela gastrina, potenciando indiretamente a produção de HCl ao ativar as células parietais (D. Teixeira, 2021).
- Células G: Localizadas no antro pilórico, produzem gastrina, que estimula diretamente as células parietais e indiretamente as células ECL, promovendo a secreção ácida (D. Teixeira, 2021).

- Células D: Encontram-se no piloro e secretam somatostatina, uma molécula inibitória que regula a secreção de gastrina, reduzindo assim a produção global de ácido gástrico (D. Teixeira, 2021).

Tabela 1. Células especializadas nas glândulas gástricas, adaptado de (Müller & Laura, 2024)

	Células parietais	Células principais	Células semelhantes às ECL	Células G	Células D
Localização no Estômago	Fundo, Corpo	Fundo, Corpo	Fundo	Antro pilórico	Piloro
Secreções	HCL ¹ , IF ²	Pepsinogénio	Histamina	Gastrina	Somatostatina

¹HCL- ácido clorídrico. ²IF-Fator Intrínseco

Processo de secreção ácida

O ácido clorídrico do estômago é secretado pelas células parietais gástricas, sendo o principal responsável por manter o pH ácido no estômago (pH 2-3). Este ambiente ácido desempenha funções cruciais na digestão, promove a desnaturação proteica, ativa enzimas como a pepsina e atua como barreira contra os microrganismos provenientes dos alimentos ingeridos. Contudo, quando em excesso, pode comprometer a integridade da mucosa gástrica, tornando essencial o equilíbrio entre os mecanismos de secreção e de proteção da mucosa (Engevik et al., 2020).

As células parietais apresentam duas membranas funcionais, a basolateral, voltada para a corrente sanguínea e a membrana apical, orientada para o lúmen gástrico. No citoplasma de cada uma destas células, estão presentes moléculas de dióxido de carbono (CO₂) que reagem com a água (H₂O), formando o ácido carbónico (H₂CO₃), reação catalisada pela anidrase carbónica. Este ácido considerado fraco dissocia-se rapidamente em iões hidrogénio (H⁺) e bicarbonato (HCO₃⁻).

O H⁺ gerado é transportado ativamente para o lúmen gástrico através da bomba de protões H⁺/K⁺-ATPase, em troca da entrada de iões potássio (K⁺). Subsequentemente, o potássio é reciclado para fora da célula por canais específicos localizados na membrana apical (Engevik et al., 2020). Em simultâneo, o HCO₃⁻ resultante é trocado por cloreto (Cl⁻) ao nível da membrana basolateral, processo mediado por um intercâmbio iónico passivo. O Cl⁻, uma vez no interior da célula, difunde-se para o lúmen gástrico, onde se combina com os iões H⁺, formando HCl, o principal determinante da acidez gástrica.

Durante este processo, as células parietais sofrem alterações morfológicas desde o estado em repouso ao estado estimulado (Toma, 2022). Quando é necessária a formação de ácido, a célula recebe um estímulo que transforma as vesículas tubulares que abrigam a bomba H^+ , K^+ -ATPase, em canais. Estas microvilosidades ficam bastante alongadas, aumentando a área de superfície da célula (Figura 5). Quando a célula, entra em estado de repouso e deixa de produzir ácido clorídrico pela inativação da bomba de prótons H^+/K^+ -ATPase, os canais voltam a transformar-se em vesículas dentro do citoplasma e a célula diminui de tamanho (Figura 5)(Toma, 2022).

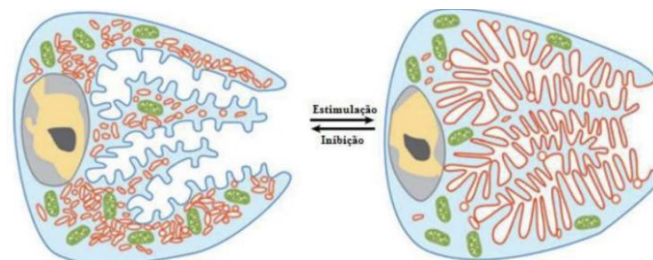


Figura 5. Representação morfológica da célula parietal em estímulo e em repouso, fonte: (Toma, 2022)

A bomba de prótons H^+/K^+ -ATPase é, assim, essencial para o controlo da acidez gástrica, tendo impacto direto na digestão, na absorção de nutrientes e na defesa contra agentes patogénicos. No entanto, o desequilíbrio entre secreção e proteção pode originar várias patologias gástricas. Nestes casos, a terapêutica com IBP revela-se eficaz, uma vez que bloqueia de forma seletiva e irreversível a bomba H^+/K^+ -ATPase, reduzindo significativamente a produção de ácido gástrico (Figura 6).

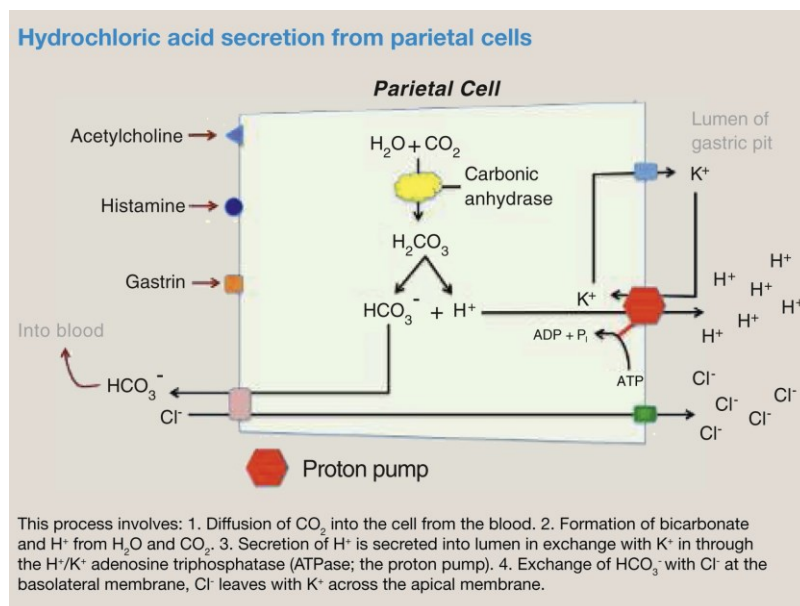


Figura 6. Secreção de ácido clorídrico pelas células parietais, fonte: (Mckie et al., 2023)

V. Patologias Gástricas

O estômago está sujeito a diversas alterações fisiopatológicas que podem dar origem a várias patologias gástricas, cuja etiologia está frequentemente associada a desequilíbrios na produção de ácido clorídrico. Entre as mais prevalentes encontram-se a úlcera péptica, gastrite, esofagite, DRGE, dispepsia funcional, infecção por *Helicobacter pylori*, esófago de Barret e a síndrome de Zollinger-Ellison. Algumas destas doenças podem ainda resultar do uso prolongado de anti-inflamatórios não esteroides (AINE), conduzindo a lesões da mucosa gástrica, mesmo na ausência de inflamação evidente.

Devido à grande relação destas patologias com a hipersecreção ácida, a regulação eficaz da acidez gástrica constitui um pilar fundamental na sua prevenção e tratamento. Neste contexto, os IBP assumem um papel terapêutico central, ao reduzirem de forma eficaz a secreção de ácido pelo bloqueio da H^+/K^+ -ATPase nas células parietais, contribuindo para a cicatrização da mucosa e controlo sintomático.

Úlcera Péptica

A úlcera péptica afeta 1-2 por 1000 pessoas anualmente, de acordo com uma revisão sistemática com dados dos EUA, Reino Unido e Europa (Sverdén et al., 2019). Pode ser de dois tipos: gástrica, se ocorrer na mucosa do estômago ou duodenal se ocorrer na parede do duodeno, primeira porção do intestino delgado. É definida como uma rutura da mucosa superior a 3-5 mm (Sverdén et al., 2019) e resulta de um desequilíbrio entre os fatores que protegem a mucosa e os fatores prejudiciais. Os sintomas clínicos não são específicos e dependem de doente para doente, porém os mais comuns são dor epigástrica ou duodenal, caracterizada por uma sensação de ardor e queimadura que ocorre após as refeições, no caso da úlcera gástrica logo após a refeição e a duodenal entre 2-3 horas após a mesma (Anand & MD, 2021). Dependendo do tipo de úlcera pode também causar, saciedade, náusea, inchaço (Sverdén et al., 2019), perda de peso e perda de apetite (Toma, 2022) e disfagia.

De entre os fatores que prejudicam a mucosa gástrica, a infecção por *Helicobacter pylori* é a principal responsável por 95% dos casos de úlcera duodenal e em 70-85% dos casos de úlcera gástrica (A. P. Martins et al., 2005).

Outra das etiologias é a utilização AINE que causam aproximadamente 10% das úlceras pépticas (Sverdén et al., 2019) e a sua combinação com aspirina, potencia ainda mais o risco. Para além do risco gástrico e duodenal destes fármacos, acresce o risco de

complicações renais. Os inibidores seletivos da COX-2 têm um risco menos acrescido do que os seletivos. É indicado o uso prolongado de IBP em doentes que fazem concomitantemente AINE, em casos com idade superior a 65 anos; histórico de úlceras pépticas com complicações; terapêutica de dosagem elevada com AINE concomitantemente com outros princípios ativos como o ácido acetilsalicílico, esteroides, etc; (Sverdén et al., 2019). Na Tabela 2 encontram-se outros fatores de risco indicativos para esta doença.

Tabela 2. Fatores de risco na úlcera péptica

Fatores de risco - Úlcera péptica estômago e duodeno
• Tabaco, álcool, café
• Inibidores seletivos da recaptção de serotonina
• Síndrome Zollinger-Ellison
• Stress
• Tumor gástrico
• Doenças autoimunes (ex: vasculite, doença de Crohn)

O tratamento da úlcera péptica envolve fármacos que diminuam a supressão ácida, assim como evitar fatores de risco que provoquem esta doença (Sverdén et al., 2019).

As terapias de 1ª linha e baseline para esta patologia incluem os IBP e dois antibióticos, como a claritromicina e amoxicilina ou metronidazol (7-14 dias) (Lanas & Chan, 2017).

Infeção por *Helicobacter pylori*

A infeção por *Helicobacter pylori*, (HP), um microorganismo Gram Negativo, é a causa mais frequente de gastrite crónica, úlceras pépticas, adenocarcinoma gástrico e linfoma gástrico do tipo tecido linfoide associado à mucosa (MALT) (Fernandes et al., 2016). A infeção por HP foi descoberta e estudada pela primeira vez em 1982 e era denominada inicialmente *Campylobacter pylori* (Fernandes et al., 2016; F. Sousa et al., 2013). Portugal apresenta das maiores taxas de prevalência desta doença na Europa Ocidental, apesar ser mais prevalente em regiões com um estado económico baixo, visto que, está associada a famílias numerosas que favorecem a transmissão intrafamiliar (Crowe, 2019). Assim, o principal determinante da prevalência da infeção é o nível socioeconómico na infância, visto que isto reflete-se na higiene, saneamento, densidade da população e educação da mesma (Katelaris et al., 2021).

A sua transmissão pode ocorrer através de animais domésticos, essencialmente gatos, que podem servir como reservatórios ou como vetores para o agente patogénico, ou através do próprio ambiente, pelas águas contaminadas que são um forte reservatório deste agente. Porém, a transmissão interpessoal é a que ocorre com mais frequência e também a mais importante (F. Sousa et al., 2013). Na maioria dos casos, esta doença é assintomática, ainda que possam existir sintomas ao longo do tubo digestivo. A sua evolução resulta da interação entre a bactéria e o hospedeiro. A adesão do HP ao epitélio gástrico proporciona um ambiente propício à sua nutrição, crescimento e colonização (Fernandes et al., 2016). Esta bactéria possui a capacidade de sobreviver em condições extremas de pH baixo, adaptando-se ao meio ácido do estômago. Pode localizar-se em três regiões anatómicas do estômago, fundo, corpo e antro, sendo esta última a mais frequentemente colonizada (Fragoso, 2019).

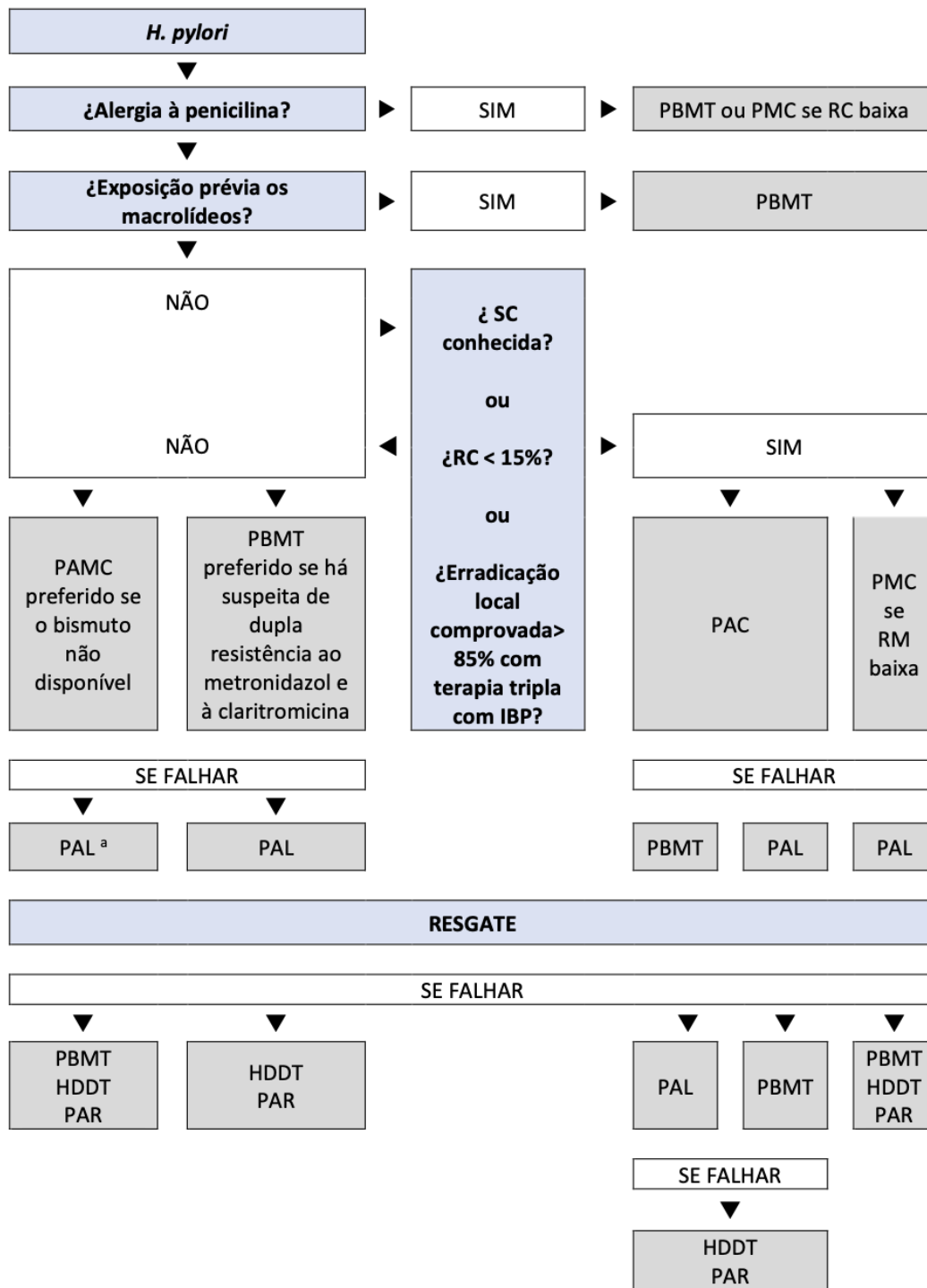
O HP produz uma enzima, a urease que converte a ureia em amónia e bicarbonato, neutralizando a acidez do estômago e promovendo o ambiente favorável para a sua colonização estomacal (Fragoso, 2019).

Quanto melhor a sua nutrição, maior será a sua proliferação, mediada por adesinas como BabA que se ligam aos antígenos ABO e Lewis do grupo sanguíneo e também às células epiteliais (Fernandes et al., 2016). Uma curiosidade sobre esta doença é que ocorre mais em indivíduos do sangue tipo O do que A e B, porque estes últimos têm menos antígenos Lewis (Fernandes et al., 2016).

Outra capacidade deste microrganismo é induzir a autofagia em células epiteliais e fagócitos. No entanto, em situações de exposição prolongada, esse mecanismo é inibido, ocorrendo um bloqueio na maturação dos lisossomas. Como resultado, o HP consegue proliferar no interior das células, acedendo aos seus nutrientes e contribuindo para um ambiente propício ao desenvolvimento de processos carcinogénicos, como o MALT (Fernandes et al., 2016).

A erradicação do HP reveste-se de grande urgência, dada a multiplicidade de problemas gástricos que a sua presença pode desencadear, incluindo gastrite crónica, úlceras pépticas e carcinoma gástrico. Trata-se de um desafio significativo para os profissionais de saúde, uma vez que a crescente resistência do HP aos antibióticos compromete a eficácia dos esquemas terapêuticos atualmente disponíveis (F. Sousa et al., 2013). A claritromicina, antibiótico incluído na terapêutica tripla, composta por um inibidor da bomba de prótons, amoxicilina (ou metronidazol) e claritromicina, é o fármaco cuja eficácia se encontra mais comprometida devido a essa resistência (F. Sousa et al., 2013).

Embora a taxa de resistência à claritromicina em Portugal seja relativamente baixa, quando confirmada torna-se necessário recorrer à terapêutica de segunda linha conforme orientações da Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia (Figura 7). Esta geralmente inclui a substituição da claritromicina por levofloxacina (Heo & Jeon, 2014) ou a adoção de esquemas quádruplos com bismuto, que associam um inibidor da bomba de prótons, bismuto, tetraciclina e metronidazol, ainda que esta segunda alternativa seja associada a uma maior percentagem de efeitos adversos, também existem outras duas opções a terapia dupla em alta dose que consiste em altas doses de amoxicilina e altas doses de IBP, ou ainda terapia quádrupla tetraciclina-levofloxacina (Lin & Hsu, 2018). A escolha do regime alternativo deve ser guiada por fatores como o perfil de resistência local, história prévia de antibioterapia do doente e tolerância individual aos fármacos. A resistência antimicrobiana representa, assim, um obstáculo relevante à erradicação eficaz do HP, com implicações diretas no controlo das complicações clínicas associadas.



A: amoxicilina; B: bismuto; C: claritromicina; RC: resistência à claritromicina; SC: sensibilidade à claritromicina; HDDT: terapia dupla de alta dose; L: levofloxacino; M: metronidazol; RM: resistência ao metronidazol; P/IBP: inibidor da bomba de prótons; PAC: terapia tripla com claritromicina, IBP e amoxicilina; PAL, terapia com levofloxacino; PAMC, terapia quádrupla concomitante sem bismuto; PAR, terapia tripla com rifabutina; PBMT, terapia quádrupla com bismuto; PMC, terapia tripla IBP à base de claritromicina com metronidazol; R, rifabutina; T, tetraciclina.

^a Dada a resistência crescente ao levofloxacino em certas áreas, é recomendado fazer testes de sensibilidade, se disponível, antes de utilizar PAL.

Figura 7. Esquema de Tratamento, adaptado de Diretrizes Mundiais da WGO Helicobacter Pylori

Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE)

A DRGE é uma das patologias crônicas mais prevalentes do trato gastrointestinal. Estima-se que a sua prevalência global varie entre 8% e 33%, com uma tendência crescente nos países ocidentais, incluindo Portugal. Este aumento tem sido associado, sobretudo, a fatores relacionados com o estilo de vida, como hábitos alimentares inadequados, sedentarismo, obesidade e consumo excessivo de álcool e tabaco. (Paiva & P, 2023). Em Portugal, segundo o PORDATA, no ano de 2022, a percentagem de obesidade na população adulta foi de 15,8%, um dos fatores mais relevantes e relacionados com a DRGE.

A DRGE resulta da falência dos mecanismos de defesa do esófago, nomeadamente das barreiras anti-refluxo e da eficácia na remoção do ácido esofágico.

O mecanismo mais frequentemente envolvido no refluxo, tanto em indivíduos saudáveis como naqueles com DRGE, é a ocorrência de relaxamentos transitórios espontâneos do esfíncter esofágico inferior (EEI). Estes são habitualmente desencadeados pela distensão da parede gástrica provocada pela presença de alimentos ou gás, especialmente nas duas horas que se seguem à ingestão alimentar. Estes episódios são acompanhados de encurtamento do esófago e inibição do diafragma crural, o que constitui um passo determinante para a ocorrência do refluxo.

A principal diferença entre indivíduos saudáveis e indivíduos com DRGE ligeira reside na frequência com que os relaxamentos do EEI se associam ao refluxo: nos primeiros, apenas cerca de 30% dos relaxamentos cursam com refluxo, enquanto nos segundos essa percentagem atinge os 65% (Laranjo et al., 2024).

Nos casos mais graves de DRGE, outros mecanismos contribuem significativamente para o refluxo, como os relaxamentos induzidos pela deglutição e a hipotonia persistente do EEI (Laranjo et al., 2024).

As manifestações clínicas desta patologia incluem um conjunto de sintomas que podem surgir de forma isolada ou combinada, sendo os mais típicos a pirose (sensação de ardor retroesternal), a regurgitação e a dor torácica não cardíaca (Laranjo et al., 2024). Para além destes, existem sintomas considerados atípicos ou extra-esofágicos, bem como sinais de alarme, descritos na Tabela 3. A DRGE pode ser classificada em dois grupos distintos: Síndromes esofágicas e extra-esofágicas. As síndromes esofágicas estão associadas aos sintomas típicos descritos anteriormente, como a pirose, regurgitação, dor torácica mas também a outras síndromes com lesão esofágica: a esofagite de refluxo, estenose e o adenocarcinoma (Fragoso, 2019). As segundas, as síndromes extra-

esofágicas estão divididas em dois subgrupos: Com associações estabelecidas e com associações propostas. As primeiras, possuem sintomas como Síndrome tosse de refluxo gastro esofágico (RGE), síndrome laringite de RGE, síndrome de asma de RGE. Já as segundas, com associações propostas, apresentam sintomas como faringite, sinusite, fibrose pulmonar idiopática, otite média recorrente (DGS, 2017).

O tratamento da DRGE exige uma abordagem combinada, integrando medidas não farmacológicas e farmacológicas. A adoção de mudanças no estilo de vida é considerada essencial para o controlo da sintomatologia. De acordo com a Norma n.º 019/2017 da Direção-Geral da Saúde (DGS, 2017), recomenda-se a perda de peso em casos de excesso ponderal ou obesidade, a elevação da cabeceira da cama nos casos em que os sintomas persistem durante a noite, bem como a evicção de refeições volumosas ou tardias. Também se aconselha a redução ou eliminação do consumo de café, álcool, tabaco, chocolate e alimentos gordurosos, condimentados ou ácidos, pois estes podem aumentar a secreção gástrica, prolongar o tempo de esvaziamento gástrico e reduzir o tónus do EEI, favorecendo assim o refluxo (DGS, 2017).

Em termos farmacológicos, os IBP constituem a terapêutica de primeira linha, ficando a intervenção cirúrgica reservada para situações em que o doente requer tratamento de longa duração ou apresenta resistência ao tratamento com IBP (DGS, 2017). O regime inicial recomendado para casos de DRGE não complicada consiste na administração de IBP em dose standard (Omeprazol 20 mg; Esomeprazol 20 mg; Rabeprazol 20 mg; Lansoprazol 30 mg; Pantoprazol 40 mg) uma vez ao dia, durante 4 a 8 semanas. Perante uma resposta clínica satisfatória, deve ser tentada a redução progressiva da dose e, se possível, a suspensão do IBP (Laranjo et al., 2024). Porém, a recidiva sintomática após suspensão da terapêutica é comum, motivo pelo qual se recomenda, nesses casos, iniciar a terapêutica de manutenção, na menor dose eficaz possível que permita o controlo sintomático. Para os doentes com DRGE refratária, ou seja, ausência de resposta após 8 semanas de tratamento com dose standard de IBP, sugere-se o aumento para a dose dupla ou a substituição por outro IBP. Nestes casos, a troca para rabeprazol pode ser vantajosa, dado ser o único IBP não metabolizado pela enzima CYP2C19, o que reduz a variabilidade interindividual na resposta terapêutica.

Quando, mesmo após duas semanas de terapêutica com IBP em dose dupla, não se verifica melhoria, é necessário reavaliar o diagnóstico, ponderando causas alternativas para a sintomatologia. Confirmada a adesão às medidas terapêuticas e a ausência de causas alternativas, deve ser realizada uma endoscopia digestiva alta. Se este exame

confirmar o diagnóstico de DRGE, pode ser considerada intervenção cirúrgica ou a adição de terapêutica adjuvante, incluindo antagonistas dos receptores H₂, antiácidos, baclofeno, procinéticos, sucralfato ou dispositivos como o Esoxx One (DGS, 2017; Laranjo et al., 2024).

Tabela 3. Sintomas na DRGE, adaptado de (SPG, 2021)

Sintomas clássicos	Pirose; regurgitação; dor torácica
Sintomas Atípicos	Disfagia; odinofagia; hipersalivação; sensação de globus; náuseas; eructações; saciedade precoce
Manifestações extraesofágicas	Tosse/pieira crônica; rouquidão laríngea; disfonia; fibrose pulmonar; erosões dentárias/cáries; sinusite
Sinais de alarme	Odinofagia; disfagia; infecções respiratórias recorrentes; disfonia; anemia ferropénica; perda involuntária de peso e anorexia; Sintomas atípicos com início aos 45-55 anos de idade; história familiar de adenocarcinoma esofágico ou gástrico

Dispepsia

A dispepsia é definida como a presença de sintomas epigástricos crônicos e recorrentes, que causam dor ou desconforto persistente na parte superior do abdômen, sem alterações detetáveis ao exame físico, à endoscopia digestiva alta ou a exames laboratoriais e imagiológicos (Gotfried, 2024). Os sintomas mais comuns incluem saciedade precoce, plenitude pós-prandial, dor epigástrica e sensação de queimadura. Considera-se dispepsia crônica quando estes sintomas interferem com a qualidade de vida do indivíduo e ocorrem por pelo menos um dia por semana, com início há seis meses e persistindo nos últimos três meses, no caso de dor ou ardor epigástrico (SPG, 2021).

A dispepsia funcional (ou não ulcerosa) é um subtipo de dispepsia na qual não se identificam causas orgânicas para os sintomas. A sua prevalência global não está precisamente determinada, mas estima-se que afete cerca de 20% da população. É mais frequente em mulheres, tende a diminuir com a idade e está associada a fatores como o tabagismo e o uso prolongado de AINE (SPG, 2021). Segundo os critérios de Roma IV, a dispepsia funcional (B₁) é dividida em dois subgrupos (Drossman & Hasler, 2016):

- (B_{1a}) A síndrome de dor epigástrica (Drossman & Hasler, 2016), em que os sintomas não estão relacionados com a ingestão de alimentos;

- (B₁b) A síndrome de desconforto pós-prandial (Drossman & Hasler, 2016), na qual os sintomas são desencadeados pelas refeições.

O diagnóstico pode ser estabelecido com base nos critérios de um ou de ambos os subgrupos, sendo comum a sobreposição sintomática (SPG, 2021).

Apesar dos avanços científicos, a fisiopatologia da dispepsia funcional permanece incerta. Acredita-se que esta condição resulte de uma interação complexa de múltiplos mecanismos fisiopatológicos, incluindo alterações na motilidade gástrica, hipersensibilidade visceral, fatores psicossociais e distúrbios na interação cérebro-intestino, ainda que se manifeste como uma entidade clínica única.

Segundo Jonathan Gotfried, algumas possíveis causas de dispepsia incluem: cancro esofágico ou gástrico, doença celíaca, doença coronária isquémica, esvaziamento gástrico retardado (associado a diabetes, infeções virais ou medicamentos), fármacos como eritromicina, estrogénios, ferro e AINE, esofagite eosinofílica, espasmo esofágico, DRGE e úlcera péptica.

Inicialmente, a motilidade e sensibilidade gastrointestinais eram consideradas as principais causas de dispepsia funcional (DF) (Ford et al., 2020). O atraso no esvaziamento gástrico e a hipomotilidade antral estão presentes em 25 a 35% dos doentes com DF, sendo responsáveis por sintomas como náuseas e vómitos. Já o esvaziamento gástrico acelerado verifica-se em cerca de 10% dos casos. Outras alterações motoras incluem disritmias gástricas e uma diminuição da acomodação gástrica (fenómeno em que o estômago não se adapta adequadamente ao volume alimentar ingerido, o que compromete a distribuição do bolo alimentar após as refeições (SPG, 2021).

As hipersensibilidades mecânica e química estão implicadas na disfunção sensorial associada à DF. A hipersensibilidade visceral pode desencadear dor mesmo em situações de distensão gástrica normal. Por sua vez, na hipersensibilidade química, observa-se que os doentes apresentam uma sensibilidade aumentada ao ácido gástrico (exógeno e endógeno) no duodeno, associada a uma clearance reduzida do ácido. Esta condição está relacionada com a sobre-expressão de recetores do tipo TrpV1, que induzem a libertação de neuropeptídeos como CGRP-1 e substância P, ambos envolvidos na sensibilidade visceral, dor abdominal e náuseas exacerbadas (SPG, 2021). Relativamente à disfunção imunológica, propõe-se que os sintomas resultem da perda de integridade da barreira mucosa, que funciona como primeira linha de defesa da mucosa gastrointestinal. A sua disrupção desencadeia a ativação da resposta imune, particularmente das células T-helper do subtipo Th2, após o reconhecimento do complexo antígeno-anticorpo (Ag-Ac). Estas

células recrutam eosinófilos e mastócitos para os locais de inflamação, o que leva à libertação de mediadores pró-inflamatórios. Estes mediadores promovem lesão tecidual, contribuindo para a disfunção da barreira epitelial e do sistema nervoso entérico (SPG, 2021).

Adicionalmente, o stress e a ativação das vias da hormona libertadora de corticotrofina (CRH) podem influenciar negativamente a permeabilidade intestinal, agravando a sintomatologia.

Por fim, a disbiose intestinal (definida como uma alteração estrutural e funcional da microbiota) também pode estar envolvida na fisiopatologia da DF. No entanto, os estudos sobre a microbiota duodenal ainda são escassos. Um estudo piloto, com nove doentes com DF, revelou um aumento de *Streptococcus* e de carga bacteriana total na mucosa duodenal, associando-se estes achados a sintomas mais intensos e a uma pior qualidade de vida. Apesar destes dados promissores, são necessários mais estudos para compreender plenamente o papel da microbiota na DF (SPG,2021).

Esófago de Barret

O Esófago de Barrett (EB) é uma patologia resultante da lesão grave da mucosa esofágica, muito prevalente na população ocidental (10-15%). “Corresponde à transformação do epitélio pavimentoso estratificado do esófago distal em epitélio colunar metaplásico”, segundo Cardoso (2012). Esta alteração apenas poderá ser visível através do exame de endoscopia e confirmada por biópsia do esófago tubular, a presença de metaplasia intestinal. Segundo a Norma nº 019/2017 existe uma maior probabilidade para o desenvolvimento de neoplasias, formação de displasias e de adenocarcinoma 11,3 vezes superior à população geral saudável.

Existem alguns fatores de risco já identificados como possíveis desencadeantes de EB, segundo a pesquisa de Cardoso (2012), como o sexo masculino, raça caucasiana, idade igual ou superior a 50 anos, sintomatologia de DRGE de longa duração e elevado índice de massa corporal.

Relativamente ao tratamento do esófago de barrett, este pode ser dividido em três grupos: tratamento farmacológico, endoscópico ou cirúrgico. Através destes tratamentos pretende-se diminuir o refluxo gastroesofágico e a sua agressão à mucosa, promover a eliminação da mucosa de Barrett e evitar a sua progressão para adenocarcinoma.

O tratamento farmacológico inclui duas classes de medicamentos: os IBP e os AINE. Estas classes de fármacos têm sido estudadas pelo seu potencial papel preventivo no desenvolvimento do adenocarcinoma gástrico.

Os IBP não têm evidência científica que sustentem a relação direta entre o uso de IBP na prevenção de adenocarcinoma, porém, diminuem a secreção ácida que provoca alterações no DNA da mucosa e que diminuem a proliferação celular e o aumento da apoptose. Segundo Cardoso (2012), estudos recentes demonstram que os fármacos em questão contribuem para a redução no desenvolvimento da displasia na mucosa de Barrett.

Segundo a Norma 019/2017, os IBP são prescritos para a EB assim como para a DRGE sem Barrett.

Os AINE obtiveram melhores resultados na diminuição da expressão de biomarcadores de aneuploidia e tetraploidia

Síndrome Zollinger-Ellison

A síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) é uma patologia rara, caracterizada por hipersecreção de ácido gástrico (hipercloridria), resultante da produção excessiva e ectópica de gastrina por um tumor neuroendócrino específico, denominado gastrinoma. Esta hipergastrinemia estimula de forma persistente as células parietais gástricas, conduzindo a uma produção exacerbada de ácido clorídrico (HCl) e, conseqüentemente, a uma elevada predisposição para o desenvolvimento de úlceras pépticas graves, múltiplas e recidivantes. O gastrinoma, responsável pela produção ectópica de gastrina, pode localizar-se em diversos órgãos, incluindo o estômago, fígado, ovário e pulmão. Contudo, as localizações primárias mais frequentes são o pâncreas (cerca de 70%) e o duodeno (cerca de 20%). Importa salientar que o termo *gastrinoma* se refere exclusivamente ao tumor secretor de gastrina, enquanto a SZE corresponde ao conjunto de manifestações clínicas associadas à hipersecreção ácida induzida por gastrina.

Segundo dados de Rossi et al. (2021), estima-se que a SZE tenha uma incidência anual entre 1 a 1,5 casos por milhão de habitantes. Os sintomas mais comuns incluem dor abdominal, diarreia crónica, pirose e perda de peso involuntária. A inespecificidade destes sinais clínicos leva frequentemente ao diagnóstico incorreto de entidades mais prevalentes, como a DRGE, resultando na introdução precoce de IBP. Apesar de atenuarem os sintomas, estes fármacos podem mascarar a sintomatologia e atrasar o diagnóstico definitivo. De facto, o tempo médio entre o início dos sintomas e o

diagnóstico da SZE, ultrapassa, em muitos casos, os cinco anos, sendo que cerca de 25% dos doentes apresentam já doença metastática ao diagnóstico, o que se traduz num prognóstico menos favorável (Rossi et al., 2021).

O diagnóstico da SZE assenta na realização de exames laboratoriais específicos, destacando-se a dosagem de gastrina sérica em jejum como um dos testes mais importantes. Contudo, para evitar resultados falso-positivos, é fundamental suspender previamente os medicamentos antiácidos: os IBP devem ser interrompidos pelo menos uma semana antese, e os antagonistas dos recetores H2 devem ser suspensos 48 horas antes da colheita, conforme recomendado por Chatzipanagiotou et al. (2023).

VI. Polimedicação no idoso

Definição e prevalência da polimedicação

A polimedicação é definida, de forma mais amplamente aceite, como a utilização simultânea de cinco ou mais medicamentos (Ponciano & Matos, 2021). Alguns autores consideram limiares alternativos (≥ 4 ou ≥ 10 medicamentos), refletindo a ausência de consenso universal (Maher et al., 2013).

A elevada prevalência de polimedicação em idosos resulta da multimorbilidade característica desta faixa etária, que exige terapêuticas crónicas complexas (Maher et al., 2013). Em Portugal o consumo de medicamentos é particularmente elevado (Silva et al., 2015), com 13321 apresentações diferentes registadas em 2023 (Infarmed, 2023).

Estudos nacionais ilustram esta tendência:

- Em 2016, 59,2% dos utentes com idade igual ou superior a 65 anos num centro de saúde do Norte de Portugal eram polimedicados, sendo a prevalência superior em mulheres (62%) comparativamente aos homens (54,8%) (Simões et al., 2020).
- Em 2023, 79,5% dos utentes ≥ 80 anos de uma Unidade de Saúde Familiar eram polimedicados, com média de 7,1 medicamentos por indivíduo. Destacaram-se as estatinas como fármacos mais prescritos (64,2%), enquanto benzodiazepinas e IBP figuraram entre os MPI mais utilizados (35%), ou seja, fármacos cujo risco supera o benefício clínico (B. Martins et al., 2023).

Embora muitas vezes inevitável, a polimedicação constitui um fator de risco para eventos adversos de saúde e redução da qualidade de vida.

Riscos associados

Os medicamentos são ferramentas terapêuticas essenciais e custo-efetivas mas apresentam risco potencial de efeitos adversos, patologias iatrogénicas e, em casos extremos, óbito, particularmente quando utilizados de forma inadequada ou em contextos clínicos de maior vulnerabilidade (Silva et al., 2015). A polimedicação aumenta a probabilidade de problemas relacionados com medicamentos (PRM), tanto na prescrição como na administração [Gnjidic et al., 2012]. Este risco é intensificado em doentes acompanhados por múltiplos prescritores ou com défices cognitivos, comprometendo a autonomia na gestão da medicação de reações adversas, exigindo uma abordagem farmacológica mais cuidadosa e individualizada nesta faixa etária.

Um fator crítico é a utilização de MPI. Entre os mais frequentes destacam-se as benzodiazepinas, anticolinérgicos, IBP e alguns AINE. A sua utilização prolongada, sem revisão terapêutica periódica, compromete a segurança, a funcionalidade e a qualidade de vida do idoso. Outro risco relevante é a utilização simultânea de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), bem como suplementos alimentares, que aumenta substancialmente a probabilidade de reações adversas e interações. Este fenómeno é particularmente problemático em idosos, cujo envelhecimento se associa a alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas (discutidas em detalhe no capítulo VII).

A polimedicação pode ainda originar duplicação terapêutica inadvertida e complexidade posológica acrescida, dificultando a adesão e aumentando o risco de erros de administração (Maher et al., 2013).

Um outro risco relevante é a prescrição em cascata, definida como a introdução de um novo fármaco para tratar um efeito adverso causado por um medicamento previamente prescrito. Esta situação é particularmente frequente nos idosos, incluindo situações envolvendo IBP, o que aumenta a probabilidade de Reações Adversas a Medicamentos (RAM) e intervenções terapêuticas subsequentes (Canio, 2022).

Por fim, a fragilidade física e cognitiva contribui para erros na administração da terapêutica, como omissões duplicações, ou alterações não intencionais, agravando os riscos associados à polimedicação (J. Teixeira, 2015).

Adesão à terapêutica e fatores de não adesão

A polimedicação dificulta a adesão terapêutica, essencial para o sucesso do tratamento farmacológico, sendo a não adesão comum em idosos e associada a desfechos clínicos desfavoráveis. Esta pode ser influenciada por (S. Sousa et al., 2011):

- Número elevado de medicamentos diários;
- Dificuldades de deglutição;
- Esquecimento associado a declínio cognitivo;
- Barreiras económicas e logísticas;
- Medo de efeitos adversos ou perceção negativa da eficácia;
- Desvalorização da doença ou ausência de sintomas visíveis;
- Ideação suicida
- Automedicação ou consumo de álcool (Sousa et al., 2011; Jimmy & Jose, 2011; Kardas et al., 2013).

Implicações clínicas

As consequências da polimedicação ultrapassam o plano individual, refletindo-se também ao nível dos sistemas de saúde. O aumento do risco de RAM, interações e hospitalizações implica custos acrescidos e redução da qualidade de vida do idoso. Daí a importância da avaliação periódica da terapêutica e da aplicação de ferramentas clínicas que permitam identificar MPI, como os critérios de Beers ou os critérios STOPP/START (Sanches, 2020).

Estratégias de Intervenção

Entre as principais estratégias de intervenção para resolver PRM, destacam-se:

Revisão periódica da medicação

Permite identificar fármacos desnecessários ou inadequados, com avaliação farmacológica estruturada baseada em critérios como STOPP/START (Sanches, 2020).

Desprescrição individualizada

Redução segura do número de medicamentos, minimizando o risco de iatrogenias e promovendo a racionalidade terapêutica (Santos et al., 2020).

Acompanhamento farmacêutico contínuo

Consultas clínicas ou intervenções em ambiente comunitário contribuem significativamente para a adequação da terapêutica, inclusive no uso de IBP (Santos et al., 2020).

Educação do doente e do cuidador informal

Explicar regimes terapêuticos, aumentar adesão e promover decisões partilhadas, reforçando autonomia e segurança, especialmente em contextos de vulnerabilidade (Ordem dos Farmacêuticos, 2024).

A integração destas estratégias por equipas multidisciplinares é essencial para reduzir polifarmácia, otimizar o uso de IBP e melhorar resultados clínicos em idosos.

VII. Alterações farmacocinéticas no idoso

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define como idoso todo o indivíduo com 65 ou mais anos, considerando que nesta fase se encontram frequentemente nos estádios finais de vida.

O envelhecimento induz diversas alterações fisiológicas que influenciam significativamente a farmacocinética, ou seja, o percurso dos medicamentos no organismo desde a sua absorção até à excreção, passando pela distribuição e metabolismo. Na Tabela 4 apresenta algumas alterações funcionais, que variam de acordo com os diferentes órgãos e sistemas envolvidos.

Tabela 4..Alterações fisiológicas no idoso, adaptado de (Ponciano & Matos, 2021)

Orgãos/Sistemas do organismo	Alterações fisiológicas
<u>Alterações da composição corporal</u>	<ul style="list-style-type: none">• Diminuição do volume de água corporal total• Maior percentagem de Tecido adiposo• Menor percentagem de Massa muscular• Menos Albumina sérica• Menos α-glicoproteína ácida
<u>Sistema Gastrointestinal</u>	<ul style="list-style-type: none">• Menor produção de saliva• Aumento do tempo de esvaziamento gástrico• pH gástrico mais básico• Menor motilidade intestinal
<u>Função Hepática</u>	<ul style="list-style-type: none">• Diminuição do volume hepático• Diminuição do fluxo sanguíneo hepático• Diminuição da atividade enzimática do CYP450
<u>Função Renal</u>	<ul style="list-style-type: none">• Menor Taxa de Filtração Glomerular• Diminuição da função tubular• Diminuição do fluxo sanguíneo renal
<u>Sistema Cardiovascular</u>	<ul style="list-style-type: none">• Diminuição do débito cardíaco• Aumento da resistência vascular periférica• Perfusão tecidual alterada• Diminuição dos reflexos pelos barorreceptores• Diminuição da expressão dos recetores adrenérgicos cardíacos β_1
<u>Sistema Nervoso Central</u>	<ul style="list-style-type: none">• Diminuição do peso e volume cerebral• Alterações cognitivas
<u>Sistema Endócrino</u>	<ul style="list-style-type: none">• Maior incidência da Diabetes mellitus

Estas modificações podem ter implicações relevantes na eficácia e segurança dos tratamentos farmacológicos em indivíduos idosos, exigindo uma abordagem terapêutica mais individualizada. O perfil farmacocinético de um fármaco não é uniforme entre os indivíduos, sendo condicionado por múltiplos fatores fisiológicos e patológicos, como a idade, o sexo, o índice de massa corporal (IMC), a função hepática e renal. Entre estes, o envelhecimento assume particular relevância, uma vez que as alterações funcionais associadas à idade (como a depuração renal ou hepática) (Ngcobo, 2025) podem

comprometer o metabolismo e a eliminação dos fármacos, aumentando o risco de acumulação e toxicidade na população geriátrica (Ponciano & Matos, 2021).

Absorção

A absorção corresponde ao processo de passagem do fármaco desde o seu local de administração até à sua entrada na circulação sistémica (J. Teixeira, 2015). Este processo envolve vários mecanismos de transporte através das membranas biológicas, incluindo o transporte passivo, o transporte ativo, a difusão facilitada e, em alguns casos, a endocitose (J. Teixeira, 2015).

Neste contexto, destaca-se o conceito de biodisponibilidade, definido como a fração da dose administrada que atinge a circulação sistémica de forma inalterada. A biodisponibilidade depende fortemente da via de administração (Coelho, 2016). Estas dividem-se em três grandes grupos: entérica (oral, sublingual e retal), parentérica (intravenosa, intramuscular e subcutânea) e tópica. A via tópica, por não ser sistémica, tem menor relevância do ponto de vista farmacocinético (Coelho, 2016). A administração intravenosa garante, por definição, uma biodisponibilidade de 100%. Já a via oral, apesar de ser a mais utilizada, apresenta frequentemente uma biodisponibilidade inferior, influenciada por fatores como o efeito de primeira passagem (EPP), a motilidade intestinal, o pH gástrico, o fluxo sanguíneo intestinal e a espessura da membrana celular (Coelho, 2016). A seleção da via de administração depende, em primeiro lugar, das propriedades físico-químicas do fármaco, como o peso molecular, a lipossolubilidade e o grau de ionização. Em segundo lugar, consideram-se os objetivos terapêuticos, como a necessidade de início de ação rápido ou de ação localizada (Coelho, 2016).

O EPP corresponde ao metabolismo pré-sistémico que ocorre no fígado após a absorção gastrointestinal. Durante este processo, uma parte significativa do fármaco pode ser metabolizada e inativada antes de alcançar a circulação sistémica, o que reduz a sua concentração plasmática e, conseqüentemente, a eficácia terapêutica. Apenas a fração não metabolizada entra na corrente sanguínea e exerce o efeito farmacológico desejado.

No doente geriátrico ocorrem várias alterações fisiológicas que podem influenciar a absorção dos fármacos. Entre estas alterações, salientam-se a diminuição da secreção gástrica ácida, a diminuição da motilidade e do fluxo sanguíneo intestinal e o aumento do tempo de esvaziamento gástrico, fatores que interferem com a solubilidade e absorção de determinados fármacos. Adicionalmente, observa-se frequentemente uma redução do volume hepático e da atividade enzimática hepática, o que pode diminuir o EPP e, por

consequente, aumentar a biodisponibilidade oral de alguns fármacos. Estas alterações podem traduzir-se numa resposta terapêutica mais intensa e numa maior variabilidade interindividual na população idosa.

Distribuição

Após o processo de absorção, o fármaco entra na circulação sistémica, iniciando a sua fase de distribuição pelos diferentes tecidos e compartimentos corporais. Esta distribuição é fortemente influenciada pelas propriedades físico-químicas do fármaco, nomeadamente a sua lipossolubilidade, o tamanho molecular e o grau de ligação a proteínas plasmáticas. Os compartimentos principais onde os fármacos se podem distribuir incluem o compartimento extracelular (plasma e fluido intersticial) e o compartimento intracelular, sendo a sua extensão determinada pela composição hídrica e lipídica do organismo.

Fármacos de natureza polar distribuem-se preferencialmente no compartimento extracelular, devido à sua reduzida solubilidade lipídica, que dificulta a passagem através da bicamada fosfolipídica das membranas celulares. Por outro lado, os fármacos lipofílicos têm maior facilidade em atravessar membranas e distribuir-se por todos os compartimentos, o que contribui para um volume de distribuição (Vd) mais elevado.

A ligação a proteínas plasmáticas, como a albumina, é outro fator determinante na distribuição dos fármacos. Fármacos com forte afinidade para estas proteínas tendem a permanecer no compartimento plasmático, uma vez que a fração ligada não atravessa as membranas capilares com facilidade. (Teixeira, 2015). Importa, no entanto, destacar que apenas a fração livre do fármaco (não ligada a proteínas plasmáticas) é farmacologicamente ativa, sendo esta que interage com os recetores celulares e sofre processos de metabolismo e excreção.

A distribuição dos fármacos é também modulada por fatores fisiológicos como o débito cardíaco, a perfusão tecidual, a permeabilidade capilar e o volume dos diferentes compartimentos corporais, que variam ao longo da vida. (Teixeira, 2015).

No idoso, verificam-se alterações fisiológicas significativas que afetam a farmacocinética da fase de distribuição. Com o envelhecimento, observa-se uma diminuição da massa magra e da água corporal total, acompanhada por um aumento da massa gorda. Estas alterações favorecem a acumulação de fármacos lipofílicos no tecido adiposo, prolongando a sua meia-vida e aumentando o risco de toxicidade cumulativa. (Teixeira, 2015). Por outro lado, os fármacos hidrofílicos apresentam um Vd reduzido, o que pode

originar concentrações plasmáticas mais elevadas, potenciando efeitos adversos (Teixeira, 2015).

Adicionalmente, podem ocorrer alterações na concentração e na afinidade das proteínas plasmáticas, como a albumina, o que afeta a fração livre dos fármacos. Verifica-se também, em alguns casos, uma redução da expressão de glicoproteína P (P-gp), uma proteína de transporte envolvida na eliminação ativa de fármacos. Esta redução pode contribuir para uma menor eliminação e, conseqüentemente, para a acumulação plasmática dos medicamentos, com implicações clínicas relevantes, nomeadamente ao nível das interações medicamentosas (J. Teixeira, 2015). Estas alterações justificam, muitas vezes, a necessidade de ajustes posológicos individualizados em doentes idosos, especialmente no caso de fármacos com elevada ligação a proteínas plasmáticas ou com estreita janela terapêutica.

Metabolismo

O metabolismo constitui uma etapa fundamental da farmacocinética, responsável pela transformação química dos fármacos no organismo. Este processo visa aumentar a polaridade dos compostos, facilitando a sua excreção, principalmente pela via renal (Coelho, 2016; Teixeira, 2015). Regra geral, os metabolitos resultantes da biotransformação apresentam menor atividade biológica e são menos passíveis de reabsorção tubular, o que reduz a duração da ação farmacológica. Contudo, existem exceções, como os pró-fármacos, cujas formas ativas apenas se produzem após metabolização hepática (J. Teixeira, 2015).

O principal órgão envolvido na metabolização é o fígado, embora outros órgãos, como o intestino, os rins e os pulmões, também participem neste processo. A nível hepático, distinguem-se duas fases principais da metabolização: as reações de fase I e as de fase II (J. Teixeira, 2015).

As reações de fase I consistem em transformações químicas como oxidação, redução e hidrólise, que têm como objetivo modificar estruturalmente o fármaco, tornando-o mais hidrossolúvel e menos ativo (Coelho, 2016). Estas reações são mediadas maioritariamente por enzimas do sistema citocromo P450. Se os metabolitos resultantes das reações de fase I ainda forem demasiado lipofílicos, podem ser sujeitos a reações de fase II, que envolvem a conjugação com grupos endógenos como o ácido glucurónico, sulfatos, acetatos ou aminoácidos. Estas reações de conjugação aumentam ainda mais a solubilidade em água, favorecendo a excreção renal ou biliar (Coelho, 2016).

No idoso, ocorrem alterações fisiológicas relevantes que comprometem a capacidade de metabolização hepática. Estima-se uma redução de cerca de 40% no volume hepático com o envelhecimento, o que se traduz numa menor perfusão sanguínea hepática e numa redução da atividade das enzimas envolvidas nas reações de fase I. Para além disso, pode verificar-se uma escassez de cofatores endógenos necessários para as reações de fase II, sobretudo em situações de desnutrição.

Estudos indicam ainda que idosos com composição corporal abaixo do normal apresentam uma taxa de metabolismo inferior à de idosos com a composição corporal preservada (Coelho, 2016). Para além dos fatores fisiológicos associados ao envelhecimento, diversas condições clínicas e hábitos de vida, como o consumo crónico de álcool, doenças hepáticas (por exemplo, hepatite viral), insuficiência cardíaca congestiva e défices nutricionais, podem contribuir para uma diminuição adicional da capacidade de metabolização hepática. Estas alterações têm consequências clínicas importantes: podem conduzir a um aumento da biodisponibilidade de determinados fármacos, a um prolongamento da sua semivida de eliminação e a um risco acrescido do risco de toxicidade, especialmente se não forem realizados ajustes posológicos adequados. No caso específico dos pró-fármacos, a diminuição da capacidade de ativação hepática pode comprometer a sua eficácia terapêutica (Teixeira, 2015). Por esse motivo, torna-se essencial a monitorização rigorosa da resposta terapêutica em doentes geriátricos, assegurando que as concentrações plasmáticas dos fármacos se mantêm dentro da janela terapêutica.

Excreção

A excreção representa a fase final do percurso dos fármacos no organismo, sendo fundamental para a sua eliminação e para o controlo da duração da ação terapêutica. Embora alguns fármacos possam ser excretados inalterados, a maioria requer prévia metabolização para facilitar a eliminação, principalmente por via renal. A excreção renal ocorre ao nível do nefrónio e envolve três processos distintos: filtração glomerular, secreção tubular ativa e reabsorção tubular passiva (J. Teixeira, 2015). A filtração glomerular tem lugar na cápsula de Bowman (Figura 8) e depende essencialmente da taxa de filtração glomerular (TFG) e do grau de ligação do fármaco às proteínas plasmáticas. Apenas a fração livre (não ligada a proteínas) é filtrada. A TFG é habitualmente estimada pela depuração da creatinina, uma substância endógena apenas filtrada no glomérulo, com

uma taxa média de 125 mL/min, correspondente a cerca de 20% do fluxo plasmático renal (J. Teixeira, 2015).

A secreção tubular ocorre no túbulo proximal (Figura 8) e envolve mecanismos de transporte ativo, independentes da ligação proteica. Esta etapa requer consumo de energia e pode envolver competição entre diferentes fármacos que utilizem os mesmos transportadores, aumentando o risco de interações medicamentosas (J. Teixeira, 2015).

A reabsorção tubular ocorre predominantemente no túbulo distal (Figura 8) por difusão passiva. Devido à natureza lipofílica das membranas celulares, os fármacos lipossolúveis são mais facilmente reabsorvidos (Coelho, 2016). Em contrapartida, os compostos hidrossolúveis e ionizados tendem a permanecer no lúmen tubular e são excretados na urina (Coelho, 2016).

O pH urinário influencia diretamente este processo: ácidos fracos são mais facilmente reabsorvidos em meio urinário ácido, enquanto bases fracas o são em ambiente alcalino. A manipulação do pH urinário pode, por isso, ser uma estratégia terapêutica para facilitar a eliminação de certos fármacos em situações de intoxicação (Coelho, 2016).

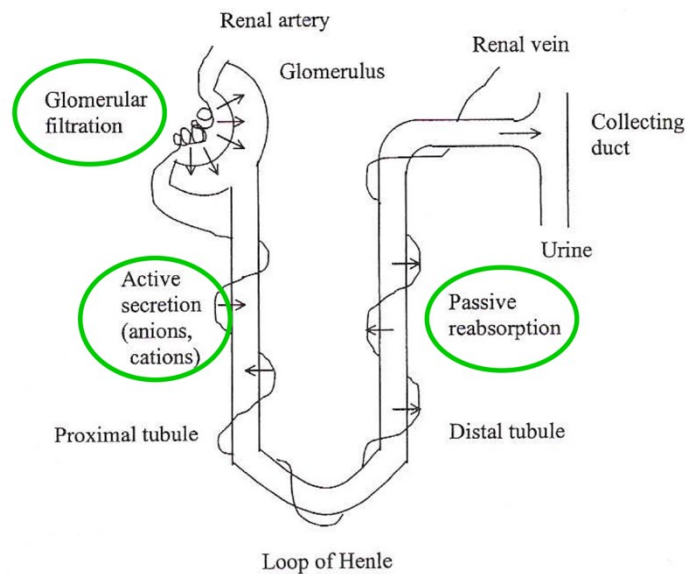


Figura 8. Fases de excreção do nefrônio, fonte: (Auxtero, 2022)

No idoso, a excreção renal encontra-se significativamente comprometida. Estima-se que a função renal diminua, em média, 1% ao ano após os 40 anos, conduzindo a uma redução progressiva da TFG. Esta perda fisiológica de função renal implica uma menor capacidade de eliminação de fármacos, o que justifica a necessidade de ajuste posológico e de monitorização rigorosa da função renal. (Teixeira, 2015). O cálculo da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) é realizado através da fórmula de CKD-EPI 2009 (Figura 9), que deve apresentar valores ≥ 60 mL/min/1,73 m² (Malheiro et al., 2025).

FÓRMULA CKD-EPI 2009⁶

$$TFGe = 141 \times \min(Scr/\kappa, 1)^\alpha \times \max(Scr/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0,993^{Idade} \times 1,018 \text{ (se mulher)}$$

SCr = creatinina sérica (mg/dL); Idade - em anos
 $\kappa = 0,7$ (feminino) ou $0,9$ (masculino)
 $\alpha = -0,329$ (feminino) ou $-0,411$ (masculino)
 $\min(Scr/\kappa, 1)$ é o mínimo de Scr/κ ou $1,0$
 $\max(Scr/\kappa, 1)$ é o máximo de Scr/κ ou $1,0$

Figura 9. Fórmula CKD-EPI 2009 para cálculo da TFGe, fonte: (Malheiro et al., 2025)

A clearance renal é o principal determinante da concentração plasmática dos fármacos de excreção predominantemente renal. A sua estimativa pode ser feita através da fórmula de **Cockcroft-Gault**, que considera a idade, o peso e o sexo do doente:

$$\text{Clearance de Creatinina} \left(\frac{\text{mL}}{\text{min}} \right) = \frac{(140 - \text{Idade (anos)}) \times \text{Peso (Kg)}}{72 \times \text{Creatinina Sérica (mg/dL)}} \times FC$$

FC- Fator de correção (1- Homens, 0.85-Mulheres)

Com base nesta equação, confirma-se que a idade se associa a uma redução da clearance, sendo esta relação inversamente proporcional (Coelho, 2016). O fator de correção inferior para o sexo feminino reflete a menor produção endógena de creatinina, decorrente de uma menor massa muscular (Teixeira, 2015).

Assim, a individualização da terapêutica farmacológica no idoso deve ter em conta variáveis como a idade, o sexo e a composição corporal. A não adaptação dos esquemas terapêuticos pode expor especialmente mulheres idosas a concentrações plasmáticas excessivas e a um risco acrescido de reações adversas.

Além disso, comorbilidades frequentes nesta faixa etária, designadamente a diabetes mellitus, hipertensão arterial e doença renal crónica, podem acelerar a deterioração da função renal e agravar a capacidade de excreção de fármacos.

Importa ainda referir que outras vias de excreção, como saliva, suor, fezes, leite materno ou secreções brônquicas, têm pouca relevância clínica no idoso. A excreção pulmonar de fármacos voláteis pode também estar diminuída, em virtude da redução da capacidade respiratória que acompanha o envelhecimento fisiológico.

VIII. Inibidores da Bomba de Protões

Os IBP encontram-se disponíveis desde 1989, tendo o omeprazol sido o primeiro representante desta classe a ser comercializado. A sua introdução representou um marco na terapêutica das doenças relacionadas com a hipersecreção gástrica, revolucionando o tratamento de patologias como a úlcera péptica, a doença do refluxo gastroesofágico e as lesões gástricas induzidas por fármacos (Xavier et al., 2018).

Atualmente, os IBP figuram entre os medicamentos mais prescritos a nível mundial, com um consumo anual estimado em cerca de 11 mil milhões de dólares (C. Jorge et al., 2022). Em Portugal, de acordo com dados do Infarmed relativos a 2020, esta classe ocupava a sexta posição entre os grupos terapêuticos mais utilizados na população adulta. A sua utilização abrange tanto a prevenção de lesões gástricas induzidas por AINE, como o tratamento, como o tratamento de patologias do foro digestivo. A elevada eficácia clínica, a boa tolerabilidade, a reduzida incidência de reações adversas graves, a possibilidade de aquisição sem receita médica e o custo relativamente baixo explicam o consumo crescente e, por vezes, excessivo destes medicamentos (C. Jorge et al., 2022).

Aplicações clínicas

Os IBP constituem a terapêutica de eleição para diversas patologias associadas à hipersecreção gástrica, devido à sua capacidade de suprimir de forma potente e prolongada a produção de ácido clorídrico. As suas principais indicações agrupam-se em quatro grandes áreas:

1. DRGE – Os IBP são o tratamento de primeira linha para o controlo sintomático da DRGE não complicada como para a forma refratária, sendo mais eficazes do que os antagonistas dos recetores H₂ de histamina. Nos casos refratários, promovem ainda a cicatrização da mucosa esofágica (Xavier et al., 2018).
2. Patologia esofágica com risco de malignização – A terapêutica de manutenção com IBP em doentes com esófago de Barrett está associada a menor progressão para adenocarcinoma, presumivelmente por reduzir a exposição prolongada do epitélio esofágico ao ácido gástrico (Xavier et al., 2018).
3. Erradicação de *Helicobacter pylori* – Todos os esquemas terapêuticos recomendados nas *guidelines* atuais incluem um IBP, uma vez que a elevação do pH gástrico potencia a eficácia dos antibióticos, aumentando a sua estabilidade e biodisponibilidade, e exerce um ligeiro efeito bactericida (Xavier et al., 2018).

4. Prevenção e tratamento de úlceras pépticas induzidas por fármacos: A coadministração de IBP reduz comprovadamente a incidência de úlceras associadas a AINE, corticosteroides e anticoagulantes, diminuindo o risco de hemorragia ou perfuração gastrointestinal (Infarmed, 2017). A profilaxia é particularmente recomendada em doentes sob terapêutica prolongada com AINE ou em doses elevadas que apresentem ≥ 2 fatores de risco como os descritos na Tabela 5 (C. Jorge et al., 2022). Em doentes polimedicados, nomeadamente idosos com múltiplas comorbilidades, a prescrição visa mitigar o risco acrescido de complicações digestivas.

Adicionalmente, os IBP têm aplicação em quadros de hipersecreção ácida severa, como a síndrome de Zollinger Ellison, e em casos de dispepsia funcional refratária. A sua ampla utilização clínica deve-se à versatilidade terapêutica e ao bom perfil de segurança a curto prazo; no entanto, a continuidade da terapêutica deve ser reavaliada periodicamente, sobretudo na população idosa e polimedicada, de modo a assegurar que o balanço benefício-risco permanece favorável (Infarmed, 2017).

Tabela 5. Fatores de Risco com indicação para uso de IBP como profilaxia, adaptado de (C. Jorge et al, 2022)

Antecedente de úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal ou perfuração gastroduodenal
Uso simultâneo de anticoagulantes orais, corticosteroides
Idade superior a 65 anos
Doença Renal
Hipertensão arterial (HTA)
Diabetes <i>mellitus</i>
Doença cardiovascular
Doença hepática grave
Tratamento concomitante com um antiagregante plaquetário

Mecanismo de ação

Os IBP são pró-fármacos (Toma, 2022) que requerem um ambiente ácido para se ativarem e exercerem a sua ação terapêutica. Após absorção e distribuição sistémica, atingem as células parietais gástricas, onde se acumulam nos canalículos secretores ácidos. A sua

ação baseia-se na inibição irreversível da enzima H^+/K^+ -ATPase, vulgarmente designada por bomba de protões, localizada na membrana apical das células parietais do estômago (Toma, 2022), como apresentado na Figura 10. Esta enzima é responsável pela etapa final da secreção de ácido clorídrico no lúmen gástrico.

Ao bloquearem esta bomba enzimática, os IBP provocam uma inibição sustentada da produção de ácido gástrico, promovendo um aumento do pH intragástrico e, conseqüentemente, favorecendo a cicatrização da mucosa gástrica lesada (Jenkins & Modolell, 2023). Esta inibição é considerada irreversível, uma vez que a enzima apenas recupera a sua atividade após a síntese de novas moléculas, processo que pode demorar entre 24 a 48 horas (Araújo et al., 2021).

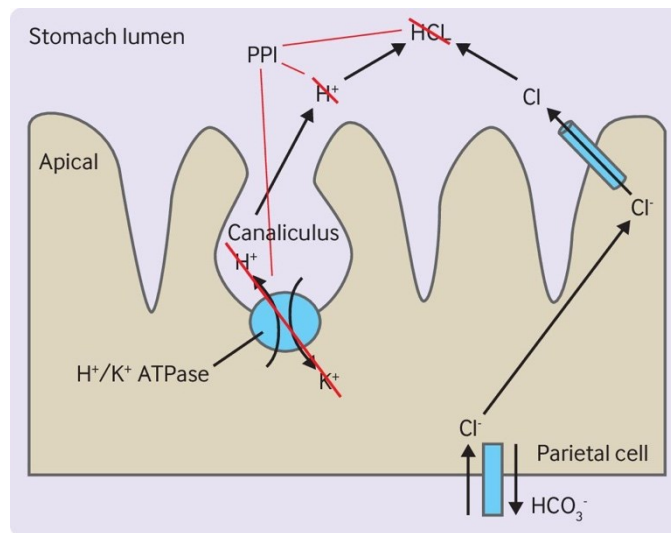


Figura 10. Mecanismo de ação dos IBP, fonte: (Jenkins & Modolell, 2023)

Estrutura química e formas farmacêuticas

Os IBP dividem-se em dois grandes grupos estruturais (Toma, 2022):

1. Benzimidazóis – classe que inclui os fármacos atualmente disponíveis em Portugal: o esomeprazol, omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, dexlansoprazol e rabeprazol;
2. Imidazopiridinas – grupo mais recente, representado pelo tenatoprazol, ainda não comercializado no país, mas com propriedades farmacocinéticas promissoras.

A estrutura química dos IBP partilha elementos essenciais, como os anéis aromáticos e a cadeia lateral CH_2SO , fundamentais para a conversão à forma ativa e para o controlo da toxicidade. São compostos por três partes principais o grupo piridínico, grupo sulfóxido e o anel benzimidazólico (Harikumar et al., 2025). Apesar da estrutura base comum, os

diferentes compostos distinguem-se por parâmetros como o pKa, a biodisponibilidade, a concentração plasmática máxima e ligação a proteínas plasmáticas, como descrito na Tabela 6 (Toma, 2022).

Por serem pró-fármacos, os IBP requerem ativação em meio ácido após absorção sistêmica. Esta ativação tardia tem como principal finalidade evitar a degradação do composto no ambiente ácido gástrico antes de alcançar o seu local de ação (Srebro et al., 2022). Além disso, assegura uma elevada especificidade, uma vez que a ativação ocorre exclusivamente nos canalículos secretores das células parietais ativas (Srebro et al., 2022). Este mecanismo permite, ainda, uma ação farmacológica prolongada com doses controladas, contribuindo para a otimização da eficácia terapêutica e para a minimização dos efeitos adversos (Srebro et al., 2022). De modo a evitar a ativação precoce no estômago, são administrados por via oral sob formas farmacêuticas de liberação retardada, frequentemente protegidas por revestimentos entéricos por serem quimicamente instáveis em pH ácido (Srebro et al., 2022). Estes incluem comprimidos, cápsulas de gelatina ou grânulos revestidos (Strand et al., 2017). Este sistema de veiculação utiliza polímeros gastro resistentes, que asseguram a integridade do princípio ativo até atingir o ambiente adequado para absorção intestinal e posterior ativação (Toma, 2022).

A eficácia dos IBP depende da atividade das células parietais gástricas, sendo máxima quando estas se encontram estimuladas. Por isso, recomenda-se a administração 30 a 60 minutos antes da primeira refeição do dia, momento de maior expressão funcional da H⁺/K⁺-ATPase (Strand et al., 2017; Toma, 2022). Em casos de necessidade de supressão mais intensa, pode ser indicada uma segunda toma antes do jantar (Toma, 2022).

Farmacocinética

Apesar de apresentarem uma semi-vida plasmática curta (cerca de 1 a 2 horas), os IBP proporcionam uma supressão ácida prolongada, característica que explica a sua elevada eficácia clínica no tratamento de patologias associadas à hipersecreção gástrica (Araújo et al., 2021).

Após a absorção intestinal, cujo pico ocorre entre 0,5 e 5 horas dependendo da molécula em causa, os IBP são rapidamente distribuídos e captados pelas células parietais gástricas, onde se convertem na sua forma ativa.

Relativamente ao pKa, que é o logaritmo negativo da constante de dissociação ácida de uma substância e, portanto, a sua capacidade de doar prótons, pode relativamente aos IBP dividir-se em dois grupos: o pKa do grupo piridínico, é protonado primeiro e permite ao fármaco concentrar-se no local ácido e o pKa do grupo benzimidazólico, que é o grupo responsável por formar a sulfenamida ativa que vai inibir irreversivelmente a bomba.

O rabeprazol é o que apresenta o pKa mais elevado no grupo piridínico (5.00), o que sugere uma rápida ativação em meio ácido e o pantoprazol é o que apresenta um menor valor de pKa benzimidazólico (0.11), o que reflete uma menor ativação em ambientes gástricos menos ácidos (Fan et al., 2025).

Estes fármacos apresentam uma elevada ligação às proteínas plasmáticas (>95%), o que implica uma fração livre reduzida e, conseqüentemente, uma maior probabilidade de interações medicamentosas por competição pelos locais de ligação proteica. Adicionalmente, existe uma variabilidade interindividual significativa na biodisponibilidade oral: o lansoprazol apresenta valores mais elevados ($\approx 80-85\%$), enquanto o omeprazol exibe valores mais baixos ($\approx 30-40\%$).

A metabolização ocorre predominantemente no fígado, através do sistema enzimático citocromo P450, em especial pela isoenzima CYP2C19, da qual são também inibidores. A variabilidade genética nesta enzima pode influenciar significativamente a resposta terapêutica, sobretudo com o omeprazol e o esomeprazol, extensamente metabolizados por esta via (Strand et al., 2017; Toma, 2022).

O rabeprazol e o lansoprazol também são metabolizados pela CYP2C19, mas com maior afinidade pela CYP3A4, o que atenua o impacto de polimorfismos genéticos. Já o pantoprazol segue uma via distinta, sendo metabolizado por O-desmetilação via CYP2C19, seguida de conjugação com sulfato, conferindo-lhe um perfil de interações mais favorável (Strand et al., 2017).

A eliminação dos IBP é maioritariamente renal, embora o lansoprazol apresente eliminação parcial por via biliar (Strand et al., 2017).

Todas as características farmacocinéticas estão resumidas na Tabela 6.

Tabela 6. Propriedades Farmacocinéticas dos IBP, adaptado de (Fan et al., 2025; Strand et al., 2017)

	OM	EZ	LP	PP	RP
Biodisponibilidade (%)	30-40	64-90	80-85	77	52
t_{máx} (h)	0,5-3,5	1,5	1,7	2-3	2-5
pKa grupo piridínico	4	4	4	3.83	5
pKa grupo benzimidazólico	1	1	0.78	0.11	0.6
Ligação a proteínas (%)	95	97	97	98	96,3
Tempo de semi-vida (h)	0,5-1	1-1,5	1,6	1-1,9	1-2
Enzimas metabolizadoras principais	CYP2C19	CYP2C19	CYP2C19 CYP3A4	CYP2C19	CYP2C19 CYP3A4
Excreção	Renal	Renal	Renal Biliar	Renal	Renal

OM - Omeprazol; EZ- Ezomeprazol; LP – Lansoprazol, PP- Pantoprazol e RP - Raboprazol

Particularidades farmacocinéticas dos IBP na população geriátrica

Absorção e biodisponibilidade

Conforme discutido no Capítulo VII, o envelhecimento induz alterações fisiológicas que podem comprometer a farmacocinética dos fármacos, aumentando o risco de reações adversas e exigindo prescrição individualizada e monitorização rigorosa, especialmente em doentes polimedicados.

Num estudo randomizado, duplamente cego (Hussein et al., 1993), foram comparadas as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas do lansoprazol entre indivíduos adultos, com menos e mais de 60 anos. A concentração plasmática máxima (C_{max}) e o tempo até à C_{max} (t_{max}) foram semelhantes entre os grupos. Contudo, a área sob a curva (AUC) foi significativamente superior nos idosos, refletindo maior exposição sistémica, associada a uma depuração hepática reduzida.

Além disso, observou-se uma recuperação mais lenta da atividade secretora gástrica nos idosos, possivelmente associada a uma diminuição da síntese de novas bombas H⁺/K⁺-ATPase o que, dada a ligação irreversível do fármaco à enzima, retarda a reposição funcional.

Porém ainda se observou uma recuperação mais lenta da atividade secretora gástrica nos idosos, possivelmente associada a uma diminuição da taxa de síntese de novas bombas H⁺/K⁺-ATPase.. Dado que a ligação do lansoprazol à enzima é irreversível, a recuperação da função secretora ficará retardada.

Resultados semelhantes foram reportados por Landahl et al. (1992), que compararam o omeprazol administrado por via oral e intravenosa em jovens e idosos saudáveis. A biodisponibilidade oral foi superior nos idosos (76% vs 56%) e a semi-vida de eliminação mais prolongada. (1,03 h vs. 0,68 h), reforçando o impacto do envelhecimento na metabolização hepática.

Apesar destas alterações, a evidência atual é inconclusiva quanto à relevância clínica das mudanças na absorção gastrointestinal com a idade. Embora o envelhecimento esteja associado a um aumento do pH gástrico e esvaziamento gástrico mais lento, os estudos apresentam resultados inconsistentes quanto ao impacto direto desses fatores da absorção dos IBP (Na Young , 2021).

Hipoalbuminémia

A hipoalbuminémia constitui uma alteração fisiológica frequente na população geriátrica, decorrente de fenómenos como desnutrição, inflamação crónica, síndromes neoplásicas ou insuficiência hepática (Kobayashi et al., 2023). Esta condição influencia de forma significativa a farmacocinética de fármacos com elevada ligação às proteínas plasmáticas, como é o caso dos IBP cuja fração ligada pode exceder os 95%. A diminuição da concentração de albumina sérica (< 35 g/L) reduz a disponibilidade de locais de ligação (Figura 11), aumentando a fração livre do fármaco circulante (Idasiak-Piechocka et al., 2025). Esta alteração pode amplificar os efeitos farmacológicos dos IBP, bem como o risco de toxicidade, sobretudo em contextos de polimedicação ou em presença de outros fármacos com afinidade semelhante. Nestes doentes, torna-se fundamental considerar ajustamentos posológicos individualizados, assim como uma monitorização clínica cuidadosa, de forma a garantir um equilíbrio entre eficácia terapêutica e segurança.

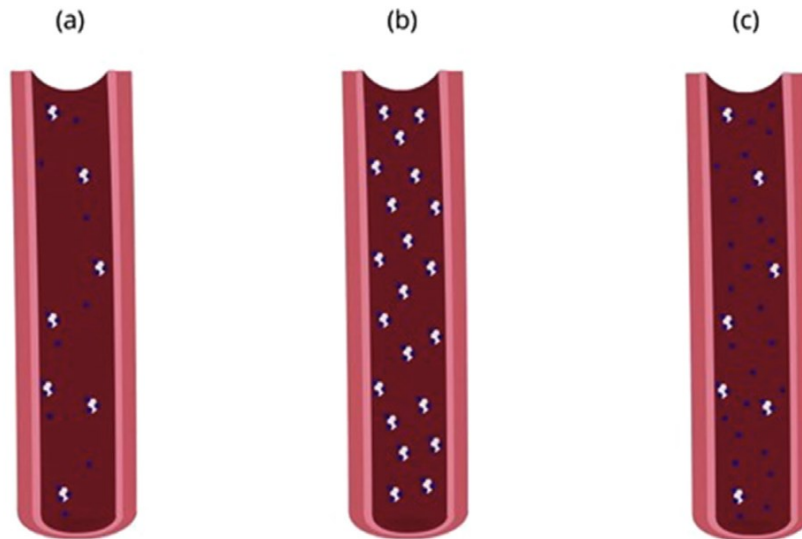


Figura 11. Diferenças na concentração de fármacos ligados a proteínas com albuminemia normal e hipoalbuminemia, adaptado de (Idasiak-Piechocka et al., 2025)

- (a) Diminuição da concentração do fármaco em circulação em condições de hipoalbuminemia;
- (b) Condições normais de concentração de fármaco em albuminemia
- (c) Aumento da concentração de fármaco livre em condições de hipoalbuminemia

Metabolismo hepático e influência do citocromo P450

O envelhecimento conduz a um declínio progressivo da capacidade metabólica hepática, refletido na redução do volume hepático, do fluxo sanguíneo, da permeabilidade endotelial e da ligação fármaco-proteína plasmática (Na et al., 2021).

No estudo de Hussein et al., (1993), os idosos apresentaram uma depuração oral do lansoprazol 43% inferior à dos adultos mais jovens, e uma semi-vida de eliminação mais longa, confirmando o impacto do envelhecimento no metabolismo hepático de fármacos com extensa metabolização hepática.

Numa investigação mais recente (Na Young et al., 2021), avaliou-se o efeito dos polimorfismos do gene CYP2C19 na farmacocinética do omeprazol em idosos, divididos em três grupos genotípicos: metabolizadores extensivos (ME), intermédios (MI) e fracos (MF). Os indivíduos MF apresentaram maior exposição plasmática ao fármaco: aumento de 1,74 vezes na AUC e de 1,26 vezes na C_{max} , bem como semi-vida de eliminação prolongada (2,76 h vs. 1,68 h nos EM) A formação do metabolito 5-OH omeprazol foi reduzida, refletindo menor atividade enzimática.

Curiosamente, o impacto dos polimorfismos foi menos acentuado nos idosos em comparação com adultos jovens (Na et al., 2021). Em estudos prévios, os indivíduos MF apresentavam AUC até cinco vezes superior à dos ME, nos idosos, essa diferença foi de

apenas 1,7 vezes, sugerindo que o declínio global do metabolismo hepático com a idade pode atenuar o efeito funcional do polimorfismo (Na et al., 2021).

Interações medicamentosas e implicações clínicas

A elevada prevalência de polimedicação nos idosos torna as interações medicamentosas um aspecto crítico na terapêutica com IBP. A maioria dessas interações decorre da metabolização hepática dos IBP, especialmente através da isoenzima CYP2C19 do citocromo P450, cuja atividade pode ser modulada por fatores genéticos ou pela presença de outros fármacos. Além disso, os IBP podem alterar o pH gástrico, interferindo com a absorção de medicamentos e nutrientes.

Interações farmacológicas com outros medicamentos

a) Interações por competição enzimática

Os IBP, sobretudo o omeprazol e o esomeprazol, são inibidores da CYP2C19, interferindo com fármacos que partilham essa via metabólica (Blume et al., 2006). Daqui resulta aumento da concentração plasmática de determinados medicamentos ou, pelo contrário, redução da eficácia de pró-fármacos que dependem desta via para ativação.

Um caso clinicamente relevante é o do clopidogrel, antiagregante plaquetário amplamente utilizado na prevenção cardiovascular secundária. A coadministração com IBP, especialmente omeprazol ou esomeprazol, pode inibir a conversão do clopidogrel à sua forma ativa (Figura 12) diminuindo o seu efeito antitrombótico e aumentando o risco de eventos cardiovasculares adversos (Blume et al., 2006). Neste contexto, o pantoprazol e o rabeprazol são preferíveis, dado apresentarem menor afinidade pela CYP2C19.

Outros medicamentos que podem ser afetados por esta via incluem a varfarina, o diazepam e a fenitoína (Figura 12). A saturação enzimática ou a presença de variantes genéticas metabolizadoras lentas pode amplificar essas interações, sobretudo em regimes prolongados ou em pacientes com metabolismo comprometido.

b) Interações por alteração do pH gástrico

A elevação do pH gástrico induzida pelos IBP pode reduzir a biodisponibilidade de fármacos cuja absorção depende de um meio ácido ou aumentar a biodisponibilidade, sempre que a absorção é favorecida em pH mais alcalino (Figura 12) como:

- **Antifúngicos:** cetoconazol, itraconazol;

- **Antivirais:** atazanavir e outros inibidores da protease do vírus da imunodeficiência humana (VIH) (Blume et al., 2006);(Figura 12).
- **Anti-hipertensores e cardíacos:** digoxina, nifedipina;

c) *Interações por eliminação renal*

A administração de imunossuppressores como o Metotrexato e os IBP pode resultar numa menor eliminação, maior concentração no plasma e maior toxicidade do metotrexato (Figura 12) especialmente em doses elevadas ou uso crónico (FDA, 2020; Toma, 2022). Esta interação pode ser justificada pelo efeito dos IBP no transportador renal humano de aniões orgânicos 3, que é responsável pela secreção tubular do metotrexato e do seu metabolito ativo (Raoul et al., 2023).

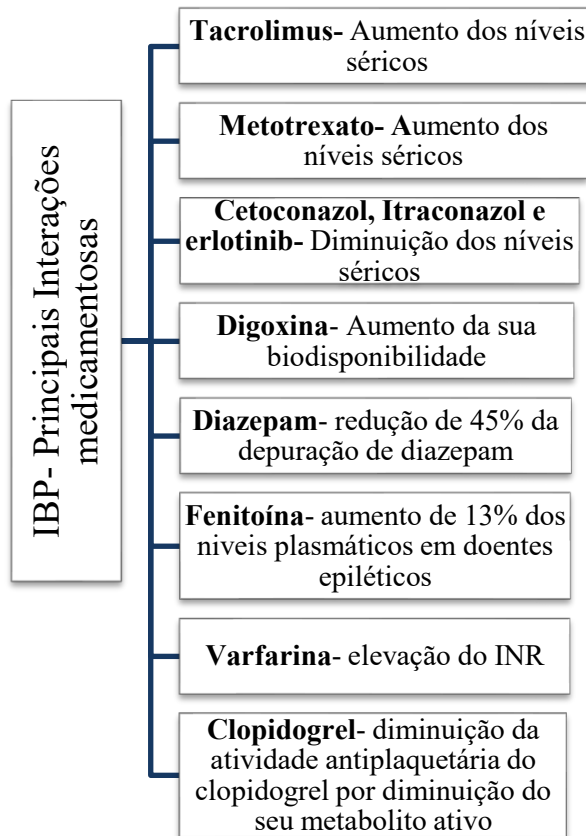


Figura 12.Principais Interações Farmacológicas dos IBP, baseado em resumo das características do medicamento (RCM)

d) *Interações por competição na ligação proteica*

Os IBP apresentam uma elevada taxa de ligação a proteínas plasmáticas, geralmente superior a 95 %. Esta característica pode originar competição com outros fármacos que partilham o mesmo mecanismo de ligação, como a varfarina que apresenta uma taxa de ligação a proteínas de 99% (Patel et al., 2025), os AINE (Honey et al., 2012) e

determinados antineoplásicos, como o regorafenib (Rethouze et al., 2025). A deslocação da fração ligada entre o fármaco e as proteínas pode aumentar a concentração plasmática livre destes medicamentos, potenciando o risco de toxicidade ou de alterações na eficácia terapêutica. Este fenómeno reveste-se de particular importância em subgrupos de doentes mais vulneráveis, como os idosos ou indivíduos com hipoalbuminémia, nos quais a disponibilidade plasmática do fármaco pode ser significativamente alterada (Rethouze et al., 2025).

Interferência na absorção de micronutrientes

O uso prolongado de IBP, particularmente em idosos, pode comprometer a absorção de vários micronutrientes essenciais, o que contribui para estados carenciais muitas vezes subdiagnosticados, mas clinicamente relevantes. (Strand et al., 2017).

a) Vitamina B12

A vitamina B12 (cianocobalamina) é uma vitamina hidrossolúvel de origem proteica, presente sobretudo em alimentos de origem animal, como carne e ovos. É essencial para a síntese de ADN, a formação de glóbulos vermelhos e o funcionamento neurológico adequado (Müller & Laura, 2024).

A sua absorção requer pH ácido para libertação da cobalamina das proteínas dietéticas, facilitando a sua posterior ligação ao fator intrínseco. A hipocloridria induzida pelos IBP pode prejudicar esse processo, conduzindo à carência de vitamina B12. As manifestações clínicas incluem anemia megaloblástica, neuropatias periféricas e alterações cognitivas, com especial impacto na população geriátrica (Müller & Laura, 2024).

b) Ferro

A absorção do ferro não-heme é, também, dependente de um meio ácido. A hipocloridria pode reduzir significativamente a sua biodisponibilidade, potenciando a ocorrência de anemia ferropénica, especialmente em mulheres idosas e doentes com reservas limitadas (Müller & Laura, 2024).

c) Magnésio

A hipomagnesémia é um efeito adverso reconhecido do uso crónico de IBP, particularmente em tratamentos superiores a três meses (Infarmed, 2017). A sua ocorrência parece mais provável em indivíduos a tomar digoxina ou diuréticos, devido à maior vulnerabilidade à depleção de magnésio.

Os sintomas incluem fadiga, espasmos musculares, arritmias e confusão neurológica (Müller & Laura, 2024). Embora rara, esta situação exige vigilância laboratorial periódica em populações de risco.

Efeitos adversos e segurança

Risco de fraturas

Diversos estudos observacionais têm sugerido uma associação entre o uso de IBP e um aumento do risco de fraturas ósseas em indivíduos idosos. No entanto, até à data, não foi estabelecida uma relação causal definitiva (Maes et al., 2017). A etiologia deste possível efeito adverso permanece por esclarecer, embora se apontem duas hipóteses principais: por um lado, a diminuição da absorção intestinal de cálcio resultante da hipocloridria induzida pelos IBP; por outro, um possível efeito direto destes fármacos na redução da densidade mineral óssea (DMO) (Maes et al., 2017).

O cálcio é um mineral essencial à homeostasia do organismo humano, sendo o mais abundante no corpo, distribuído maioritariamente pelos ossos e dentes (Toma, 2022). Para além da sua função estrutural, o cálcio desempenha um papel crucial na contração muscular, na coagulação sanguínea e na função cardiovascular.

A sua absorção ocorre predominantemente sob a forma de carbonato de cálcio, que se liga a proteínas carregadas negativamente (Toma, 2022). O ambiente ácido do estômago é fundamental para favorecer a ionização do cálcio e a dissociação das suas ligações proteicas, permitindo a sua posterior absorção a nível intestinal (Toma, 2022). A presença de vitamina D é igualmente determinante, uma vez que potencia a absorção intestinal do cálcio. A carência de vitamina D, bem como o processo natural de envelhecimento, contribuem significativamente para a redução da biodisponibilidade deste mineral (Toma, 2022).

Com base na evidência científica disponível, estima-se que o uso de IBP esteja associado a um aumento entre 25% e 50% no risco de fratura da anca (Maes et al., 2017), representando uma preocupação clínica relevante, sobretudo na população geriátrica, que já apresenta um risco basal elevado de osteoporose e fraturas relacionadas. Segundo a Fundação Internacional de Osteoporose, 1 em cada 3 mulheres e 1 em cada 5 homens com mais de 50 anos sofrerão uma fratura osteoporótica ao longo da vida e que a prevalência da osteoporose, nos países da União Europeia, entre as pessoas com mais de 50 anos, é de 22,1 % nas mulheres e 6,6% nos homens (Kanis et al., 2021).

Neste contexto, o Infarmed, (2017) recomenda que os doentes com risco acrescido de desenvolver osteoporose sejam adequadamente monitorizados e tratados de acordo com as orientações clínicas estabelecidas. Deve ser assegurada uma ingestão adequada de cálcio e vitamina D, de forma a mitigar os potenciais efeitos adversos associados ao uso prolongado de IBP.

Infeções GI

*a) Infeção por *Clostridium difficile**

Diversos estudos têm demonstrado uma associação significativa entre o uso de IBP e um risco aumentado de infeção por *Clostridium difficile* (Finke et al., 2025; Nalabothula et al., 2025). Esta bactéria gram-positiva anaeróbia forma esporos resistentes e é capaz de colonizar o intestino grosso, sobretudo em contextos de desequilíbrio da microbiota comensal, situação frequentemente observada em doentes submetidos a terapêutica com IBP (Xavier et al., 2018).

O aumento do pH gástrico induzido pela inibição da secreção ácida contribui para um ambiente intestinal mais alcalino, o que pode favorecer tanto a esporulação como a proliferação de *C. difficile* (Maideen, 2023). A utilização prolongada de IBP tem sido consistentemente associada a um maior risco de infeção, como evidenciado por várias revisões sistemáticas e meta-análises que reuniram um número expressivo de estudos observacionais, incluindo investigações de caso-controlo e estudos de coorte com milhares de participantes (Maideen, 2023).

Adicionalmente, uma meta-análise que integrou dez estudos de caso-controlo e seis estudos de coorte demonstrou que os utilizadores de IBP apresentavam taxas significativamente mais elevadas de recorrência da infeção por *C. difficile* (Maideen, 2023). Face à evidência acumulada, a Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos emitiu, em fevereiro de 2012, um alerta de segurança relativo à associação entre o uso de IBP e o risco acrescido de infeção por *C. difficile* (Marcum et al., 2012).

As alterações da microbiota gastrointestinal induzidas pelo uso de IBP podem predispor os doentes a infeções por agentes patogénicos distintos de *C. difficile*, nomeadamente por *Salmonella* e *Campylobacter pylori*. Contudo, neste domínio, a literatura apresenta menor consenso (Toma, 2022; Xavier et al., 2018).

Infeções Respiratórias

A utilização de IBP tem sido amplamente associada a um risco aumentado de pneumonia, particularmente em contexto comunitário. Uma meta-análise que integrou 26 estudos observacionais demonstrou uma associação significativa entre o uso de IBP e a ocorrência de pneumonia adquirida na comunidade especialmente nos casos em que a terapêutica foi iniciada nos 30 dias anteriores à hospitalização (Castellana et al., 2021). Este risco acrescido pode ser explicado pela hipocloridria induzida pelos IBP, a qual favorece a microaspiração de conteúdo gástrico contaminado, promovendo a colonização do trato respiratório inferior por bactérias patogénicas e, conseqüentemente, aumentando a incidência de infeções respiratórias, como a pneumonia (Yibirin et al., 2021).

Adicionalmente, tem sido descrita uma possível relação entre o uso de IBP e a maior suscetibilidade à infeção por SARS-CoV-2 (COVID-19) (Yibirin et al., 2021). Estudos experimentais sugerem que o vírus é rapidamente inativado em ambientes com pH gástrico ácido ($\text{pH} \approx 3$), enquanto a sua sobrevivência é favorecida em condições de pH mais alcalino (Yibirin et al., 2021). Assim, a supressão ácida gástrica provocada pelos IBP pode comprometer esta primeira linha de defesa do organismo, facilitando a entrada e replicação viral, o que pode justificar a maior prevalência e gravidade de COVID-19 em utilizadores desta terapêutica (Yibirin et al., 2021).

Efeitos renais

Desde as primeiras aplicações clínicas, os IBP têm sido associados a casos de nefrite intersticial aguda (NIA) (Xavier et al., 2018). Apesar de a maioria dos estudos iniciais se basear em séries de casos reduzidas, com amostras de, no máximo, 18 doentes, a evidência sugere uma possível relação entre os IBP e o desenvolvimento de NIA, ainda que o mecanismo fisiopatológico subjacente permaneça pouco claro (Xavier et al., 2018). Acredita-se, contudo, que este efeito esteja associado a uma reação imune de hipersensibilidade ao fármaco ou a um dos seus metabolitos (Xavier et al., 2018). Este fenómeno parece ocorrer com maior frequência em indivíduos idosos, grupo particularmente vulnerável devido à redução fisiológica da função renal associada ao envelhecimento.

Num estudo observacional, verificou-se que os doentes em terapêutica com IBP apresentavam um aumento absoluto de 3,3% no risco de desenvolver doença renal crónica (DRC) (Xavier et al., 2018). De forma complementar, Wakabayashi et al., (2021)

demonstraram que doentes idosos e hipertensos sob tratamento com doses elevadas de IBP evidenciaram um risco significativamente aumentado de duplicação dos níveis séricos de creatinina (Scr), bem como de uma redução acentuada da taxa de filtração glomerular estimada (eGFR), ao longo de um período de três anos antes e após a introdução da terapêutica. Os autores concluíram que a duração prolongada do tratamento com IBP parece estar diretamente associada a um agravamento progressivo da função renal.

Importa referir que a administração de IBP em doses reduzidas não demonstrou associação com declínio da função renal em doentes idosos hipertensos, sendo, nestes casos, considerada uma opção terapêutica com perfil de segurança mais favorável. Ainda assim, são necessários estudos adicionais para validar estes dados e esclarecer a extensão dos potenciais riscos renais associados ao uso prolongado destes fármacos (Wakabayashi et al., 2021).

Adicionalmente, um estudo de Lazarus et al., (2016) identificou os IBP como um fator de risco independente para o desenvolvimento tanto de DRC como de lesão renal aguda (LRA). Em contraste, os antagonistas dos recetores H₂, como a ranitidina e a famotidina, frequentemente utilizados para o tratamento de patologias gástricas, não demonstraram estar associados a este tipo de complicações renais, reforçando a hipótese de que o efeito nefrotóxico seja específico da classe dos IBP.

Risco de demência e declínio cognitivo

A demência é uma síndrome neurodegenerativa progressiva, caracterizada por um declínio gradual das funções cognitivas e intelectuais, afetando, entre outros, a memória, a linguagem, o raciocínio e a capacidade de comunicação. Os sintomas típicos incluem alucinações auditivas e visuais, bem como alterações comportamentais e psicológicas, que variam consoante o tipo e o estadió da doença.

Estima-se que, atualmente, cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo vivem com demência, sendo que, a cada 3,2 segundos, é diagnosticado um novo caso (WHO, 2025). Em Portugal, prevê-se que o número de pessoas afetadas possa atingir cerca de 322 mil até 2037, refletindo a crescente tendência do envelhecimento populacional (OECD, 2017).

Nas últimas décadas, vários estudos procuraram estabelecer uma possível associação entre o uso de IBP e o risco de desenvolvimento de demência, sobretudo na população geriátrica. Embora alguns trabalhos apontem para uma ligação estatisticamente

significativa, outros não confirmam essa correlação de forma consistente (Caetano et al., 2023). Um estudo que incluiu cerca de 70 mil idosos identificou uma associação relevante entre o uso de IBP e o aumento do risco de demência, tendo-se verificado que, num subgrupo de 3.000 indivíduos medicados com IBP, a incidência de demência era significativamente superior (Pourhadi et al., 2024).

O mecanismo fisiopatológico desta possível associação permanece indefinido. Uma das hipóteses mais discutidas é a capacidade dos IBP de atravessar a barreira hematoencefálica. Em estudos realizados em modelos animais, verificou-se que estes fármacos podem aumentar a concentração cerebral de beta-amilóide (Xavier et al., 2018). O excesso deste péptido é neurotóxico e tem um papel central na doença de Alzheimer, ao favorecer a formação de placas senis no cérebro. Estas placas estão diretamente associadas à disfunção sináptica, à morte neuronal e ao declínio cognitivo progressivo.

Outro mecanismo potencial inclui a promoção da hiperfosforilação da proteína TAU, também implicado no desenvolvimento de alterações neuropatológicas (perda de estabilidade dos microtúbulos axonais) características da demência (Cario & Berger, 2023). Adicionalmente, o déficit de absorção de vitamina B12, associado ao uso prolongado de IBP, poderá também constituir um fator de risco para o comprometimento cognitivo, devido à diminuição da síntese de ácido desoxirribonucleico e da neurotoxicidade da homocisteína (Caetano et al., 2023).

Assim, apesar de alguns dados apontarem para uma ligação entre o uso prolongado de IBP e o risco de demência, a relação causal permanece controversa e carece de estudos prospectivos e mecanísticos mais robustos que possam confirmar esta associação e esclarecer os mecanismos envolvidos (Caetano et al., 2023; Toma, 2022).

Hipergastrinemia

A gastrina é uma hormona gastro-duodenal com um papel essencial na regulação da secreção de ácido gástrico e na estimulação do crescimento da mucosa do fundo gástrico (Rehfeld, 2021). A sua secreção é cuidadosamente regulada, sendo crucial para assegurar uma digestão eficiente e manter a integridade da mucosa gástrica. Tanto a ausência total de gastrina como a sua hipersecreção severa podem acarretar consequências clínicas relevantes, podendo, em casos extremos, ser fatais (Rehfeld, 2021).

O uso prolongado de IBP induz hipocloridria, o que, por feedback negativo, estimula a secreção compensatória de gastrina pelas células G do antro gástrico, resultando em hipergastrinemia. Esta resposta adaptativa tem sido alvo de crescente interesse científico,

dadas as suas potenciais repercussões clínicas a médio e longo prazo, que permanecem ainda pouco esclarecidas (Maideen, 2023). Verificou-se que, em doentes com úlcera péptica submetidos a terapêutica com IBP, as concentrações séricas de gastrina em jejum aumentam de forma moderada (Rehfeld, 2021). No entanto, o uso crónico de IBP conduz, em quase todos os casos, a hipergastrinemia, com elevações dos níveis séricos de gastrina entre 3 a 5 vezes o valor basal na maioria dos indivíduos. Em cerca de 10% a 30% dos casos, esses níveis podem atingir valores ainda mais elevados (McCarthy, 2020).

Adicionalmente, a idade avançada está associada a uma maior predisposição para níveis elevados de gastrina, fenómeno que poderá estar relacionado com a progressiva redução da massa celular parietal, frequentemente observada com o envelhecimento, bem como com a presença de gastrite atrófica autoimune ou infeção por *Helicobacter pylori* (Helgadóttir et al., 2020). Um estudo recente demonstrou que mulheres em idade mais avançada apresentavam concentrações significativamente superiores de gastrina em jejum, sugerindo uma possível influência de fatores hormonais e sexuais nesta resposta adaptativa (Helgadóttir et al., 2020).

Além disso, estudos sugerem que a hipergastrinemia persistente pode induzir alterações morfológicas nas células enterocromafins-like nomeadamente hiperplasia, o que levanta preocupações quanto ao desenvolvimento de lesões pré-neoplásicas ou neoplásicas, embora a evidência em humanos ainda não demonstre uma ligação causal direta com tumores neuroendócrinos (Helgadóttir et al., 2020).

Síntese dos Efeitos adversos relacionados com os IBP

A

Tabela 7, apresenta a matriz expandida da evidência sobre potenciais riscos e interações dos IBP. Para cada problema incluem-se o estudo/autor representativo, desenho e população, avaliação resumida da qualidade da evidência (GRADE) e notas sobre limitações.

Tabela 7. Matriz expandida da evidência sobre efeitos adversos e interações dos IBP

#	Tema	Estudo	Desenho e População	Fonte (artigo)	GRADE	Notas
1	Doença renal crônica / lesão renal aguda	Lazarus et al., 2016; Xavier et al., 2018; Wakabayashi et al., 2021	Coortes longitudinais; estudos observacionais em idosos	Lazarus et al., 2016; Xavier et al., 2018; Wakabayashi et al., 2021	Moderada	Consistência em coortes grandes; risco de confundimento residual; reforço da associação em população idosa
2	Declínio da função renal em idosos hipertensos	Wakabayashi et al., 2021	Estudo retrospectivo (n=152 idosos japoneses)	Wakabayashi et al., 2021	Moderada	Mostra associação significativa com declínio da TFG; dependência de dose
3	Fraturas (anca/vertebral/qualquer sítio)	Maes et al., 2017; Ngamruengphong et al.; Yu et al.; Pouwels et al.; Lee et al.	Meta-análises de estudos de coorte e caso-controle	Maes et al., 2017; Ngamruengphong et al.; Yu et al.; Pouwels et al.; Lee et al.	Moderada	Efeito consistente; heterogeneidade entre estudos; possível confusão por indicação
4	Clostridioides difficile (ocorrência inicial e recorrência)	Maideen 2023; Finke et al., 2025; Nalabothula et al., 2025; Tariq et al., 2017;	Meta-análises de estudos observacionais; revisões críticas	Maideen, 2023; Finke et al., 2025; Nalabothula et al., 2025; Tariq et al., 2017;	Moderada	Consistência entre meta-análises; risco aumentado de infecção inicial e recorrência; influência de antibióticos e hospitalização
5	Pneumonia / infecções respiratórias	Castellana et al., 2021; Yibirin et al., 2021	Meta-análises e revisões de estudos observacionais	Castellana et al., 2021; Yibirin et al., 2021	Moderada	Associação plausível; heterogeneidade entre estudos; possível papel de microaspiração e alterações da microbiota
6	Hipergastrinemia	Helgadóttir et al., 2020; Maideen, 2023; McCarthy, 2020; Rehfeld, 2021	Estudos longitudinais e revisões narrativas	Helgadóttir et al., 2020; Maideen, 2023; McCarthy 2020; Rehfeld, 2021	Moderada	Evidência biológica plausível; aumento sustentado da gastrina sérica; risco teórico de tumores neuroendócrinos gástricos (controverso)
7	Demência e declínio cognitivo	Caetano et al., 2023; Pourhadi et al., 2024; Xavier et al., 2018; Cario & Berger, 2023	Estudos de coorte e caso-controle em populações idosas	Caetano et al., 2023; Pourhadi et al., 2024; Xavier et al., 2018; Cario & Berger, 2023	Baixa a moderada	Associação observada em alguns estudos; risco relativo modesto; possível confundimento por multimorbilidade

IX. Alternativas terapêuticas aos IBP e terapia não farmacológica

O consumo de IBP tem vindo a aumentar significativamente, sobretudo entre a população idosa polimedicada. Este fenómeno deve-se, em grande parte, à prescrição inadequada e à utilização prolongada, muitas vezes superior a oito semanas, contrariando as recomendações clínicas. Adicionalmente, verifica-se que um número crescente de indivíduos recorre aos IBP como MNSRM, mantendo o seu uso além do período aconselhado para terapêuticas de curta duração (Ordem dos Farmacêuticos, 2022).

Alternativas terapêuticas

Existem diversas opções terapêuticas alternativas à utilização de IBP, especialmente nos casos em que a sua prescrição é considerada injustificada, ou quando os potenciais riscos superam os benefícios, situação comum na população idosa polimedicada. Nestas circunstâncias, podem ser considerados fármacos como os antagonistas dos recetores H₂ (por exemplo, cimetidina, famotidina ou ranitidina), os antiácidos, os bloqueadores ácidos competitivos do potássio (P-CAB), ou os agentes protetores da mucosa gástrica (como o sucralfato ou o alginato de sódio), que assumem particular relevância no controlo dos sintomas ligeiros após a interrupção da terapêutica com IBP (Ordem dos Farmacêuticos, 2022).

Os antagonistas dos recetores H₂ atuam inibindo a secreção ácida gástrica por bloqueio dos recetores H₂ da histamina nas células parietais do estômago, levando a uma redução da estimulação da adenosina monofosfato cíclica (AMPC) sobre a bomba de prótons (Bucan et al., 2025). Medicamentos como a famotidina e a ranitidina foram, durante vários anos, pilares no tratamento de patologias gástricas. No entanto, atualmente, são sobretudo indicados para quadros sintomáticos leves a moderados, uma vez que a sua eficácia é limitada em estádios mais avançados. Estes fármacos são frequentemente utilizados em estratégias de descontinuação gradual (“step-down”), em que os doentes que atingiram controlo sintomático com IBP transitam para antagonistas H₂ para manutenção da estabilidade clínica (Bucan et al., 2025).

Medicamentos como a famotidina e a cimetidina mantêm-se disponíveis em Portugal e são indicados, sobretudo, em situações clínicas com sintomas ligeiros a moderados. No entanto, a ranitidina foi retirada do mercado em 2020 por recomendação da Agência Europeia do Medicamento (EMA) e do Infarmed, após a deteção de impurezas

potencialmente cancerígenas (N-nitrosodimetilamina - NDMA), pelo que já não se encontra comercializada em território nacional (EMA, 2020).

Apresentam, de forma geral, um bom perfil de segurança, com efeitos adversos raros e habitualmente ligeiros, como cefaleias, tonturas ou diarreia (Bucan et al., 2025). Ao contrário dos IBP, não estão associados a complicações graves a longo prazo. A principal limitação prende-se com o desenvolvimento de tolerância farmacológica ao longo do tempo, o que pode reduzir a sua eficácia em tratamentos prolongados (Bucan et al., 2025). Os bloqueadores ácidos competitivos do potássio (P-CAB) representam uma classe mais recente de medicamentos supressores de ácido gástrico, atualmente ainda não se encontram comercializados em Portugal. Atuam por inibição competitiva e reversível do local de ligação ao ião potássio na enzima H^+/K^+ -ATPase, permitindo uma supressão ácida rápida e eficaz. Comparativamente aos IBP, os P-CAB têm um início de ação mais rápida, maior controlo do pH gástrico e menor variabilidade interindividual na resposta terapêutica (Bucan et al., 2025). Entre os fármacos mais estudados e utilizados desta classe encontram-se o vonoprazano, o tegoprazano e o fexuprazano, sendo o vonoprazano o mais amplamente investigado (Bucan et al., 2025). Ao contrário dos IBP, os P-CAB não necessitam de ativação em meio ácido, o que possibilita um início de ação mais precoce (em poucas horas), conferindo vantagens farmacodinâmicas adicionais, nomeadamente a independência da toma em relação às refeições ou ao ritmo circadiano. Os estudos disponíveis até à data não demonstraram diferenças significativas no perfil de segurança quando comparados com os IBP (Bucan et al., 2025).

Os agentes protetores da mucosa atuam por mecanismos distintos, formando uma barreira física protetora sobre a mucosa gástrica e estimulando os sistemas de defesa endógena, como a secreção de muco e bicarbonato, contribuindo assim para a proteção do epitélio gástrico e esofágico contra o efeito lesivo do ácido (Bucan et al., 2025). Os agentes mais utilizados neste grupo incluem o sucralfato, um complexo à base de alumínio, e o alginato de sódio, frequentemente administrados em associação com antiácidos, especialmente para alívio sintomático. Embora a sua eficácia na cicatrização de lesões esofágicas severas seja limitada e inferior aos IBP (MacFarlane, 2018), são particularmente úteis em populações específicas, como mulheres grávidas ou indivíduos com intolerância a IBP (Bucan et al., 2025). Apresentam uma absorção sistémica mínima, fato que contribui para o seu perfil de segurança favorável.

Em suma, a seleção de terapêuticas alternativas aos IBP deve ser feita de forma individualizada, tendo em consideração o quadro clínico do doente, a gravidade dos

sintomas, as comorbilidades presentes e o risco cumulativo de efeitos adversos associados à supressão ácida a longo prazo.

Terapia não farmacológica

Modificação do estilo de vida

A adoção de um estilo de vida saudável representa uma intervenção essencial na prevenção e controlo das doenças gastrointestinais, nomeadamente DRGE e dispepsia funcional. Fatores como a cessação tabágica, a redução do consumo de álcool, a perda de peso, a elevação da cabeceira da cama durante o sono, bem como a evicção de refeições tardias, encontram-se entre os elementos mais relevantes para a diminuição do agravamento destas patologias (Katzka & Kahrilas, 2020; Wang et al., 2020).

Adicionalmente, o stress psicológico, a ansiedade e a utilização de estratégias inadequadas na sua gestão, assim como a perturbação do sono, constituem fatores que contribuem negativamente para a saúde gastrointestinal (Wang et al., 2020). A obesidade, em particular, merece destaque enquanto alvo terapêutico prioritário, uma vez que está fortemente associada à prevalência crescente de DRGE. A evidência científica demonstra uma relação entre o aumento do IMC e a frequência dos sintomas de refluxo (Katzka & Kahrilas, 2020; Wang et al., 2020).

Nutrição

A alimentação, em particular, tem um impacto direto na sintomatologia gástrica, sendo essencial a evicção de alimentos que potenciem episódios de indigestão ou refluxo. Entre os principais alimentos desencadeantes incluem-se aqueles ricos em gordura, alimentos picantes, produtos à base de trigo, bebidas com elevada carga de hidratos de carbono e outros irritantes gastrointestinais conhecidos (Katzka & Kahrilas, 2020; Wang et al., 2020).

A Tabela 8 apresenta as principais categorias de alimentos associados ao agravamento dos sintomas gastrointestinais

Tabela 8. Alimentos associados ao agravamento dos sintomas gastrointestinais

Categoria	Alimentos/ Ingredientes a evitar
Grãos, nozes e sementes	Trigo, grãos integrais, nozes
Carnes	Salsicha, carne à bolonhesa, bacon, peixe gordo
Legumes	Picles, pimentos vermelhos, pimentão, cebola, feijão
Lacticínios	Leite, queijo, maionese, natas
Doces e gorduras	Chocolate, iogurtes adoçados, doces, bolos

Categoria	Alimentos/ Ingredientes a evitar
Frutas	Melancia, banana, ananás, citrinos
Bebidas	Café, vinho, cerveja, refrigerantes e bebidas ricas em hidratos de carbono
Outros	Comida gordurosa, comida frita, pizza, camarão, especiarias fortes, fast food

Outra abordagem promissora no âmbito das terapêuticas não farmacológicas é a utilização de probióticos. Estes consistem em microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde gastrointestinal e da sua microbiota. Algumas estirpes, como o *Lactobacillus gasseri*, demonstraram efeitos positivos na redução dos sintomas da dispepsia funcional, nomeadamente na melhoria do desconforto pós-prandial e sensação de enfartamento (Wang et al., 2020).

X. Metodologias para a desprescrição gradual dos IBP

A desprescrição é um processo clínico deliberado, planeado e supervisionado por profissionais de saúde qualificados, que consiste na redução da dose, substituição ou interrupção de um medicamento previamente prescrito (Bužančić et al., 2022). O seu principal objetivo é reavaliar a terapêutica farmacológica desde a sua origem, considerando a indicação inicial, o motivo da prescrição e a patologia em causa, até ao acompanhamento após a sua introdução (Fj et al., 2023). Trata-se de uma prática contínua de revisão da medicação, cuja finalidade é adaptar o tratamento às necessidades clínicas individuais de cada doente, promovendo o uso racional do medicamento.

Motivos para desprescrição

A desprescrição deve ser considerada nas seguintes situações:

1. Inexistência de necessidade terapêutica atual;
2. Ausência de eficácia clínica demonstrada;
3. Remissão ou resolução da patologia tratada;
4. Ocorrência de efeitos adversos com impacto negativo superior ao benefício clínico;
5. Presença de interações farmacológicas significativas (graves ou muito graves);
6. Alterações no estado clínico do doente (fragilidade, cuidados paliativos, situações terminais, etc.).

A prescrição prolongada de IBP não é recomendada em determinados grupos de doentes, nomeadamente:

1. Indivíduos com idade inferior a 60 anos, em tratamento agudo ou crónico com AINE, sem sintomas gastrointestinais nem fatores de risco para úlcera péptica ou hemorragia digestiva;
2. Doentes em terapêutica crónica com analgésicos não pertencentes à classe dos AINE, com exceção do metamizol, que apresenta um risco ligeiramente acrescido de hemorragia gástrica;
3. Pacientes com menos de 60 anos, sob tratamento com antiagregantes plaquetários ou inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), desde que sem outros fatores de risco;

4. Doentes sob tratamento com clopidogrel isoladamente, na ausência de fatores de risco adicionais;
5. Indivíduos polimedicados sem indicação para terapêutica gastroprotetora e sem medicação gastrolesiva.

Causas de não desprescrição

No que respeita aos IBP, o tratamento prolongado, geralmente superior a oito semanas, pode ser considerado clinicamente apropriado quando o benefício justifica o risco potencial. As situações clínicas em que o uso continuado de IBP é recomendado incluem:

1. Patologias associadas à hipersecreção ácida, como a síndrome de Zollinger-Ellison, o esófago de Barrett e a esofagite erosiva grave (Fj et al., 2023);
2. História prévia de úlcera gastrointestinal com hemorragia ou risco aumentado de hemorragia por uso crónico de AINE (Fj et al., 2023);
3. Necessidade de doses elevadas e tratamento prolongado com AINE (Fj et al., 2023);
4. Uso concomitante de fármacos gastrolesivos, como AAS, anticoagulantes, antiagregantes plaquetários e ISRS (Fj et al., 2023);
5. História de úlcera péptica (Fj et al., 2023);
6. Presença de comorbilidades graves (ex.: patologia cardiovascular, renal ou hepática) (Fj et al., 2023).

Critérios de avaliação

Para identificar situações de prescrição inapropriada de IBP, diversos critérios de avaliação têm sido utilizados:

- Critérios de *Beers*: recomendam evitar a utilização de IBP por mais de oito semanas, salvo em casos de elevada justificação clínica, como terapêutica prolongada com AINE, presença de esofagite erosiva ou esófago de Barrett;
- Critérios START-STOPP: salientam a importância de proceder a uma redução gradual da dose de IBP antes da sua suspensão completa, sendo estes critérios amplamente aplicados na população geriátrica;
- Critérios STOPP-Frail: dirigidos a doentes em fase terminal ou em cuidados paliativos, recomendam a redução da dose de IBP após oito semanas de uso, exceto em casos de persistência de sintomas dispépticos.

Estratégias de desprescrição

Um dos efeitos adversos mais frequentemente observados após a interrupção abrupta dos IBP é a hipersecreção ácida de *rebound*, um fenômeno caracterizado pelo aumento da produção de ácido gástrico após cessação do tratamento, que pode levar à recorrência dos sintomas. Esta condição pode contribuir para um ciclo vicioso de dependência terapêutica.

Para evitar este fenômeno e garantir uma transição segura, devem ser adotadas estratégias de desprescrição adequadas. Os métodos disponíveis para desprescrição de IBP são:

1. Diminuição da dose
2. Redução progressiva
3. Reduzir a posologia de 2 vezes por dia para 1 vez por dia
4. Aumentar o intervalo de administração de 24 horas para 48 horas
5. Reduzir a dose a metade a cada 1-2 semanas
6. Uso à demanda, com interrupção brusca e se houver reaparecimento de sintomas, iniciar novamente a terapêutica
7. Trocar por um antagonista do recetor H₂
8. Interrupção brusca

A Figura 13 demonstra o processo de revisão terapêutica associado aos IBP.

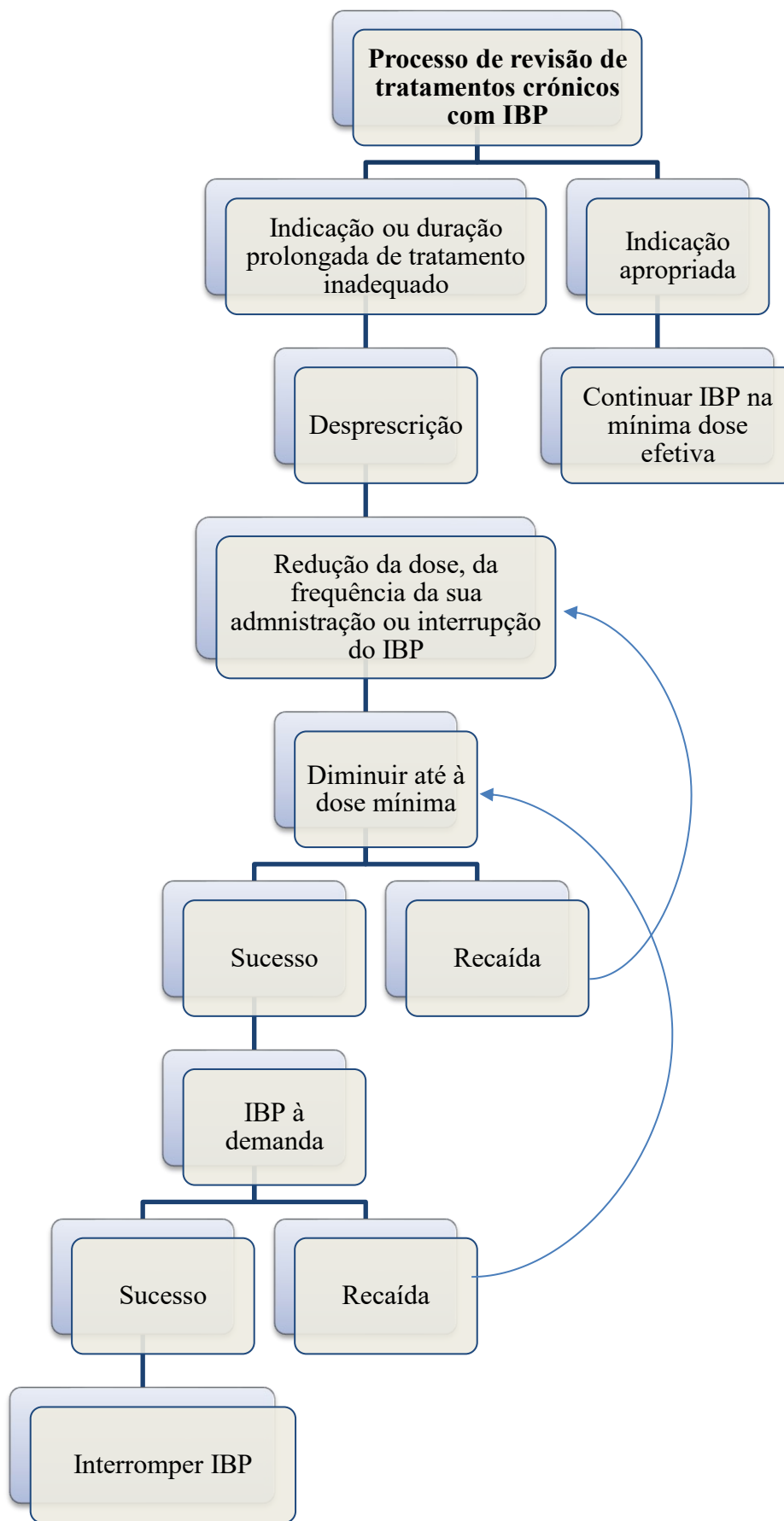


Figura 13. Processo de revisão da terapêutica com IBP, adaptado de (Fj et al., 2023)

XI. Papel do farmacêutico no uso racional de IBP

Introdução

O farmacêutico, enquanto profissional de saúde com formação específica em farmacoterapia e proximidade à comunidade, desempenha um papel central na sociedade na promoção do uso racional do medicamento. Está demonstrado que as intervenções farmacêuticas reduzem os custos associados aos cuidados de saúde, aumentam a segurança no uso dos medicamentos, melhoram a adesão à terapêutica e permitem a identificação e gestão de potenciais interações medicamentosas, contraindicações e efeitos adversos, contribuindo assim para um melhor controlo clínico da doença (Bužančić et al., 2022).

Este papel assume particular relevância em populações vulneráveis, como a população idosa polimedicada, mais exposta ao risco de eventos adversos associados à polifarmácia e a MPI, com maior probabilidade de resultados clínicos negativos (Huffmyer et al., 2021). A articulação entre os diferentes profissionais da equipa multidisciplinar, médicos, enfermeiros e farmacêuticos, constitui, neste contexto, um elemento essencial para um acompanhamento integral e eficaz do utente (DGS, 2016).

No caso específico dos IBP, amplamente utilizados em idosos e frequentemente prescritos de forma prolongada sem indicação clara, a intervenção farmacêutica é determinante para maximizar benefícios e reduzir riscos (Clyne et al., 2016). Discute-se seguidamente a intervenção farmacêutica na otimização da terapêutica com IBP, nas várias vertentes.

Avaliação da prescrição inicial e seleção do fármaco

Uma das principais responsabilidades do farmacêutico é a análise crítica da adequação da terapêutica. Isso inclui verificar se a prescrição de IBP corresponde a uma indicação clínica válida (p. ex., refluxo gastroesofágico, prevenção de hemorragia gastrointestinal em doentes sob AINE).

No contexto de dispensa sem receita médica, a seleção deve ter em consideração o estado clínico, as comorbilidades, o perfil farmacocinético e farmacodinâmico do fármaco, bem como as preferências do doente. Entre os IBP disponíveis, omeprazol e esomeprazol são os mais utilizados, apresentando diferenças farmacocinéticas que podem ter relevância clínica (Boardman & Heeley, 2015).

Ao avaliar o doente idoso polimedicado, o farmacêutico deve considerar fatores adicionais, como histórico familiar de neoplasia gastrointestinal, presença de comorbilidades cardiovasculares e terapêuticas concomitantes (ex.: nitratos, antagonistas

dos canais de cálcio), que podem agravar sintomas dispépticos. (AHRQ, 2024; Boardman & Heeley, 2015).

Elementos a avaliar, de modo a despistar sinais de alarme, os quais justificam referência imediata ao médico (Boardman & Heeley, 2015; Rossi et al., 2024):

- Indicação clínica e gravidade dos sintomas (ex.: azia persistente, regurgitação ácida, sinais de alarme, como disfagia, perda de peso inexplicada, hemorragia digestiva, tosse consecutiva, mudanças na voz).
- Histórico farmacoterapêutico e comorbilidades (medicação concomitante, função renal e hepática, risco de interações, histórico de neoplasia familiar).
- Risco associado à idade avançada (fragilidade, polifarmácia, osteoporose, défices nutricionais, hipoalbuminémia).
- Dose, duração e regime (utilizar a menor dose eficaz, reavaliar periodicamente necessidade em terapêuticas >8 semanas).

Modo de administração e adesão (capacidade de deglutição, compreensão do regime).

Administração e adesão à terapêutica

A adesão é frequentemente comprometida em doentes idosos polimedicados. O farmacêutico pode contribuir através de:

- simplificação dos esquemas posológicos;
- fornecimento de planos individualizados de toma ou dispositivos organizadores de medicamentos;
- esclarecimento sobre a administração correta dos IBP (em jejum, 30 minutos antes da refeição principal) reforçando a importância deste detalhe para eficácia clínica (Boardman & Heeley, 2015; Ochoa et al., 2020)

Doentes com disfagia ou nutrição enteral/parenteral

Os IBP são geralmente formulados em comprimidos ou cápsulas gastro resistentes, cuja integridade não deve ser comprometida. No caso dos MNSRM comercializados em Portugal, todos são cápsulas gastro resistentes. A manipulação inadequada (trituração, mastigação) pode levar à perda de eficácia terapêutica, redução da biodisponibilidade e irritação gástrica (European Medicines Agency (EMA), 2023).

- Em alguns casos, é possível abrir cápsulas e administrar os microgrânulos intactos em pequena quantidade de água não gaseificada, líquidos ácidos como sumo de laranja ou puré de maçã, respeitando a proteção entérica. A dispersão deve ser bebida nos primeiros 30 minutos e bem misturada (Infarmed, 2023b).

- Existem formulações alternativas (orodispersíveis, granulados para suspensão oral) que podem ser utilizadas em doentes com dificuldade de deglutição (Infarmed, 2022a, 2022b).
- Em contexto hospitalar e em doentes sob nutrição parentérica, recomenda-se a utilização de formulações injetáveis específicas (ex.: pantoprazol IV), sendo o farmacêutico hospitalar responsável por garantir a seleção adequada, compatibilidade com soluções (Infarmed, 2023a; Wouters et al., 2020) e monitorização laboratorial relevante (Ordem dos Farmacêuticos, 2019).

Monitorização de interações e segurança

Os IBP estão envolvidos em diversas interações, das quais se destaca a interação com o clopidogrel, mediada pela inibição da isoenzima CYP2C19 por omeprazol e esomeprazol, reduzindo a formação do metabolito ativo (Wilkes et al., 2025).

Embora a relevância clínica seja limitada em tratamentos de curta duração (≤ 14 dias), em regimes prolongados torna-se imprescindível avaliar continuamente o perfil risco-benefício e optar por alternativas com menor potencial de interação, como pantoprazol ou rabeprazol (Boardman & Heeley, 2015). Contudo, em tratamentos prolongados, torna-se imprescindível avaliar continuamente o perfil risco-benefício, de modo a garantir segurança terapêutica (Boardman & Heeley, 2015; Linsky et al., 2025). A monitorização deve incluir:

- parâmetros laboratoriais (função renal, magnésio, vitamina B12);
- rastreio de efeitos adversos frequentes no idoso (défices nutricionais, fraturas, infeções gastrointestinais).

Educação para a saúde

O farmacêutico deve integrar estratégias de educação para a saúde, promovendo medidas não farmacológicas que podem reduzir os sintomas dispépticos e podem diminuir a necessidade de IBP a longo prazo:

- alterações alimentares (redução de café, álcool, alimentos gordurosos);
- perda de peso;
- cessação tabágica;
- elevação da cabeceira da cama (Scarpignato et al., 2016).

Revisão terapêutica e desprescrição

Os programas de desprescrição (capítulo X) têm ganho destaque, visando a revisão estruturada e, quando adequado, a suspensão progressiva dos IBP em doentes que já não necessitam do tratamento. Esta intervenção reduz custos para o sistema de saúde e minimiza o risco de (Odenthal et al., 2020; Wong et al., 2021).

Outro aspeto relevante nesta revisão é a presença de terapêuticas concomitantes que podem contribuir para sintomas dispépticos ou para risco aumentado de ulceração. Um estudo realizado na Malásia identificou que 10,6% dos doentes medicados com IBP recebiam simultaneamente antiácidos ou antagonistas H₂, sugerindo resposta clínica insatisfatória à terapêutica inicial (Wong et al., 2021). Foram ainda observadas prescrições concomitantes de agentes antianginosos (4,26%), bloqueadores dos canais de cálcio (19,15%), beta-bloqueadores (21,28%) e antiplaquetários (55,32%), todos fármacos com potencial para agravar sintomas gastrointestinais. Nestes contextos, a intervenção do farmacêutico é determinante para: avaliar a real necessidade da terapêutica com IBP; ajustar a dose e a duração do tratamento de acordo com a idade, comorbilidades e risco de interações; propor alternativas seguras ou promover a desprescrição quando apropriado;

A evidência mostra que uma proporção significativa de doentes hospitalizados recebe IBP sem indicação clínica clara, estimando-se que até 68% das prescrições sejam inadequadas (Wong et al., 2021). Nestas situações, a revisão periódica da pertinência da terapêutica é imprescindível, devendo o farmacêutico, em colaboração com médicos e outros profissionais de saúde, implementar algoritmos de desprescrição e monitorizar a resposta do doente.

Em cuidados continuados, protocolos de redução gradual (step-down) demonstraram taxas de sucesso superiores a 60%, com manutenção da suspensão em 80% dos residentes após quatro meses (Tandun et al., 2019). De forma semelhante, em consultas geriátricas ambulatoriais, a implementação de algoritmos de desprescrição liderados por farmacêuticos reduziu o uso inapropriado de IBP de 83,7% para 44,2% (Leszcynski & Bente, 2023). Em cuidados de saúde primários, programas que combinaram revisão terapêutica, educação ao doente e acompanhamento clínico revelaram-se igualmente eficazes na redução do uso prolongado injustificado (Odenthal et al., 2020).

Síntese final

A intervenção farmacêutica na utilização de IBP compreende:

- avaliação da indicação clínica, dose e duração;
- seleção da formulação e orientação para administração correta;
- monitorização de interações e segurança;
- promoção da adesão e educação para a saúde;
- participação ativa em estratégias de desprescrição.

Estas ações contribuem para a segurança, eficácia e sustentabilidade da terapêutica, reforçando o papel do farmacêutico como elemento essencial na gestão farmacoterapêutica do idoso.

XII. Conclusão

Os IBP marcaram um ponto de viragem no tratamento das doenças relacionadas com o ácido gástrico, sendo atualmente considerados fármacos de primeira linha pela sua elevada eficácia na supressão da secreção gástrica e na cicatrização da mucosa gastrointestinal. Contudo, esta revisão sistemática evidencia que a sua utilização prolongada, sobretudo em idosos polimedicados, pode levantar preocupações clínicas significativas que não podem ser desvalorizadas.

O envelhecimento associa-se a alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas relevantes, que influenciam a resposta aos medicamentos. A redução da depuração renal e hepática, a diminuição da massa funcional do fígado, as alterações na composição corporal, a hipoalbuminémia e a variabilidade da atividade enzimática do citocromo P450 (particularmente do CYP2C19) condicionam a absorção, o metabolismo e a eliminação dos IBP. Estas modificações potenciam uma maior variabilidade interindividual na resposta terapêutica, um risco acrescido de interações fármaco-fármaco e uma maior suscetibilidade a reações adversas.

Na população idosa polimedicada, estes riscos são agravados pela elevada carga terapêutica, frequentemente superior à toma concomitante de cinco medicamentos. Este contexto aumenta de forma exponencial a probabilidade de interações clinicamente relevantes e de efeitos adversos, como défices nutricionais (vitamina B12, cálcio e magnésio), fraturas osteoporóticas, infeções gastrointestinais e respiratórias, alterações da microbiota intestinal e fenómenos endócrinos, nomeadamente a hipergastrinémia. Assim, a prescrição de IBP por períodos superiores a oito semanas deve ser criteriosamente avaliada, monitorizada e devidamente justificada, restringindo-se a situações em que o benefício clínico seja inequívoco.

Neste enquadramento, os critérios geriátricos de prescrição constituem ferramentas fundamentais para apoiar a decisão clínica. Os critérios BEERS recomendam evitar o uso prolongado de IBP para além de oito semanas, exceto em doentes com indicação robusta, como o esófago de Barrett ou a terapêutica crónica com AINE. Os critérios STOPP/START salientam a importância de reduzir previamente a dose antes da suspensão do fármaco, promovendo uma descontinuação gradual e segura. Já os critérios STOPP-Frail, aplicáveis a doentes em fases avançadas da vida ou em contexto de cuidados paliativos, aconselham a redução ou suspensão da terapêutica com IBP sempre que o benefício clínico não seja evidente.

O farmacêutico assume, neste processo, um papel determinante. Para além da elevada competência para ajuda na seleção do IBP mais adequado, considerando as particularidades farmacocinéticas e clínicas do doente, compete-lhe identificar potenciais interações medicamentosas, implementar estratégias de desprescrição sempre que clinicamente indicadas e educar o doente relativamente à adesão à terapêutica, à administração correta e aos potenciais efeitos adversos. A sua intervenção ativa, sustentada por critérios clínicos reconhecidos internacionalmente, constitui uma mais-valia inequívoca para a promoção da utilização racional dos IBP e para a segurança terapêutica da população idosa.

Apesar dos avanços, persistem ainda lacunas relevantes no conhecimento científico. A maioria dos estudos não se centra especificamente nos idosos polimedicados, permanecendo limitada a compreensão das diferenças farmacocinéticas entre os vários IBP neste grupo populacional. São necessários mais estudos prospetivos e comparativos que analisem a influência dos polimorfismos genéticos do CYP2C19, a relevância clínica das interações e a eficácia das estratégias de desprescrição.

Em síntese, os IBP continuam a ser indispensáveis na terapêutica gastrointestinal. Contudo, na população idosa polimedicada, a sua utilização deve ser sempre individualizada, ter em visão as alterações farmacocinéticas associadas ao envelhecimento e a realização da monitorização dos fármacos de forma rigorosa. A segurança e a eficácia terapêutica só podem ser asseguradas através de uma prescrição criteriosa, da aplicação de critérios de desprescrição como BEERS, STOPP/START e STOPP-Frail, e da intervenção ativa do farmacêutico na otimização da terapêutica.

Na população idosa polimedicada, cada IBP deve ser visto não apenas como um fármaco, mas como uma variável farmacocinética crítica: a diferença entre benefício e risco está no detalhe da individualização terapêutica, especialmente no paciente idoso sujeito a alterações da idade e polimedicado.

XIII. Bibliografia

- AHRQ. (2024). *Deprescribing To Reduce Medication Harms in Older Adults*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK600387/>
- American Cancer Society. (2021). *About Stomach Cancer*.
<https://www.cancer.org/cancer/stomach-cancer.html>
- Araújo, L. S., Araujo, B. M., Guimarães, C. S., Fróes, D. N. S., Maia, E. C. S., Hoffmann, G., Kinsler, J. N. P., Oliveira, T. R. de, Oliveira, T. R. de, & Leite, N. A. A. (2021). Inibidores de Bomba de Prótons: vantagens e desvantagens do uso prolongado. *Revista Eletrônica Acervo Científico*, 34, e8662.
<https://doi.org/10.25248/reac.e8662.2021>
- Auxtero, M. D. (2022). *Aula 8- Principais Processos Farmacocinéticos*.
https://moodle.egasmoniz.edu.pt/pluginfile.php/53186/mod_resource/content/1/Aula%20%238%20-%20Metabolismo%20e%20excreção.pdf
- Blume, H., Donath, F., Warnke, A., & Schug, B. S. (2006). Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors. *Drug Safety* (Vol. 29, Número 9).
<https://doi.org/10.2165/00002018-200629090-00002>
- Boardman, H. F., & Heeley, G. (2015). The role of the pharmacist in the selection and use of over-the-counter proton-pump inhibitors. *International Journal of Clinical Pharmacy* (Vol. 37, Número 5, pp. 709–716). Kluwer Academic Publishers.
<https://doi.org/10.1007/s11096-015-0150-z>
- Anand, B., & MD. (2021). *Peptic Ulcer Disease Background*.
<https://emedicine.medscape.com/article/181753-overview#showall>
- Bucan, J. I., Braut, T., Krsek, A., Sotosek, V., & Baticic, L. (2025). Updates in Gastroesophageal Reflux Disease Management: From Proton Pump Inhibitors to Dietary and Lifestyle Modifications. *Gastrointestinal Disorders*, 7(2), 33.
<https://doi.org/10.3390/gidisord7020033>
- Bužančić, I., Kummer, I., Držaić, M., & Ortner Hadžiabdić, M. (2022). Community-based pharmacists' role in deprescribing: A systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology* (Vol. 88, Número 2, pp. 452–463). John Wiley and Sons Inc.
<https://doi.org/10.1111/bcp.14947>
- Caetano, C., Veloso, M., & Borda, S. (2023). Proton pump inhibitors and dementia: what association? Em *Dementia e Neuropsychologia* (Vol. 17). Associação Arquivos de Neuro-Psiquiatria. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2022-0048>
- Canio, W. C. (2022). Polypharmacy in Older Adults. Em *Clinics in Geriatric Medicine* (Vol. 38, Número 4, pp. 621–625). W.B. Saunders.
<https://doi.org/10.1016/j.cger.2022.05.004>
- Cario, A., & Berger, C. L. (2023). Tau, microtubule dynamics, and axonal transport: New paradigms for neurodegenerative disease. *BioEssays*, 45(8).
<https://doi.org/10.1002/bies.202200138>

- Castellana, C., Pecere, S., Furnari, M., Telese, A., Matteo, M. V., Haidry, R., & Eusebi, L. H. (2021). Side effects of long-term use of proton pump inhibitors: Practical considerations. Em *Polish Archives of Internal Medicine* (Vol. 131, Número 6, pp. 541–549). Medycyna Praktyczna Cholerzyn. <https://doi.org/10.20452/pamw.15997>
- Clyne, B., Smith, S. M., Hughes, C. M., Boland, F., Cooper, J. A., & Fahey, T. (2016). Sustained effectiveness of a multifaceted intervention to reduce potentially inappropriate prescribing in older patients in primary care (OPTI-SCRIPT study). *Implementation Science*, *11*(1). <https://doi.org/10.1186/s13012-016-0442-2>
- Coelho, A. (2016). *Farmacocinética da Geriatria*. <http://hdl.handle.net/10400.26/17687>
- DGS. (2016). *Norma nº 018/2016 de 30/12/2016 2/7*. <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/10/reconciliacao-da-medicacao.pdf>
- DGS. (2017). *Diagnóstico e Tratamento da Doença de Refluxo Gastro Esofágico no Adulto*. <https://normas.dgs.min-saude.pt/2017/09/11/diagnostico-e-tratamento-da-doenca-de-refluxo-gastro-esofagico-no-adulto/>
- Drossman, D. A., & Hasler, W. L. (2016). Rome IV - Functional GI disorders: Disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*, *150*(6). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035>
- EMA. (2020). *Ranitidina- ANEXO I-II-III*. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201124148388/anx_148388_pt.pdf
- European Medicines Agency (EMA). (2023). *Section 4.2: Posology and Method of Administration (Presentation)*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-section-42-posology-method-administration_en.pdf
- Engelvik, A. C., Kaji, I., & Goldenring, J. R. (2020). The physiology of the gastric parietal cell. *Physiological Reviews*, *100*(2), 573–602. <https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2019>
- Fan, Y., Pei, Y., Hu, D., Wu, Y., Sun, K., Chen, L., Yin, J., Yan, W., Shi, M., Feng, W., Liu, X., & Li, F. (2025). A Lifetime Nanosensor for In Vivo pH Quantitative Imaging and Monitoring. *Small*, *21*(24). <https://doi.org/10.1002/smll.202502806>
- FDA. (2020). *Label information for omeprazole [Drug label]*. U.S. Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/011719Orig1s136lbl.pdf
- Finke, M., Boven, A., Vlieghe, E., Engstrand, L., Orsini, N., & Brusselaers, N. (2025). Proton pump inhibitors and the risk of *Clostridioides difficile* infection: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Journal of Infection*, *90*(5). <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2025.106488>

- Fj, J. L., Salmerón, A., S^o, F. J., Hospitalaria, F., Arroyo, P. V, S^o, F., Atención, P., Gai, T., & De La, R. (2023). *Deprescripción de antiulcerosos inhibidores de la bomba de protones*. SESTAM. https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/bft_2023_1_deprescripcion_ibp_.pdf
- Ford, A. C., Mahadeva, S., Carbone, M. F., Lacy, B. E., & Talley, N. J. (2020). Functional dyspepsia. Em *The Lancet* (Vol. 396, Número 10263, pp. 1689–1702). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30469-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30469-4)
- Fragoso, E. (2019). *Efeitos da utilização a longo prazo de inibidores da bomba de protões (Dissertação de Mestrado)*. https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/28301/1/Fragoso_Estela_Cristina_Serrano.pdf
- Gotfried, J. (2024). Dispepsia - Distúrbios gastrointestinais. *MSD*. https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/dist%C3%BArbios-gastrointestinais/sintomas-dos-dist%C3%BArbios-gastrointestinais/dispepsia#Etiologia_v887675_pt
- Harikumar, K., Singh, U., Ramaraj, S. K., Rekha, L. A., Nayak, A., Ghosh, P., Prasad, R., Philip, A., Sahu, S., & Nelson-Sathi, S. (2025). Inhibitory potential of pentagalloyl glucose against efflux pumps in *Staphylococcus aureus*. *RSC Advances*, 15(36), 29377–29388. <https://doi.org/10.1039/d5ra03958d>
- Helgadóttir, H., Lund, S. H., Gizuráson, S., Metz, D. C., & Björnsson, E. S. (2020). Predictors of Gastrin Elevation Following Proton Pump Inhibitor Therapy. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 54(3), 227–234. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001200>
- Heo, J., & Jeon, S. W. (2014). Optimal treatment strategy for *Helicobacter pylori*: Era of antibiotic resistance. *World Journal of Gastroenterology*, 20(19). <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i19.5654>
- Honey, Thareja, S., Kumar, M., & Sinha, V. R. (2012). Self-organizing molecular field analysis of NSAIDs: Assessment of pharmacokinetic and physicochemical properties using 3D-QSPkR approach. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 53, 76–82. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.03.037>
- Huffmyer, M. J., Keck, J. W., Harrington, N. G., Freeman, P. R., Westling, M., Lukacena, K. M., & Moga, D. C. (2021). Primary care clinician and community pharmacist perceptions of deprescribing. *Journal of the American Geriatrics Society* (Vol. 69, Número 6, pp. 1686–1689). Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1111/jgs.17092>
- Hussein, Z., Granneman, G. R., Mukherjee, D., Samara, E., Hogan, D. L., Koss, M. A., & Isenberg, J. I. (1993). Age-related differences in the pharmacokinetics and

- pharmacodynamics of lansoprazole. *Br J clin Pharmac* (Vol. 36). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1993.tb00386.x>.
- Idasiak-Piechocka, I., Lewandowski, D., Świąg, W., Kalinowski, J., Mikosza, K., Suchowiejski, P., Szalek, E., Karbownik, A., & Miedziaszczyk, M. (2025). Effect of hypoalbuminemia on drug pharmacokinetics. *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 16). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1546465>
- Infarmed. (2017). *Recomendações Terapêuticas Inibidores da bomba de prótons (IBP)*. <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1909769/Inibidores+da+Bomba+de+Pr+ot%C3%B5es/fe44c351-515c-4ab4-a437-689f2f8c1aae>
- Infarmed. (2023). *Estatística do medicamento e produtos de saúde*. <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3729736/Estat%C3%ADstica+do+Med+icamento+e+Produtos+de+Sa%C3%BAde+2023/a8d0c69d-e86a-92fb-4ba3-dfbbf08d2953?version=1.0>
- Jenkins, D., & Modolell, I. (2023). Proton pump inhibitors. *BMJ*. BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070752>
- Fernandes, M., Poças, F., & Ferreira, D. (2016). *Helicobacter Pylori-a Fisiopatologia da Doença*. <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/84059/2/135981.pdf>
- Jorge, C., Tuna, C., Carlos, P., & Gonçalves, R. (2022). Therapeutic and Prophylactic Indications for Use of Proton Pump Inhibitors and Inappropriate Prescribing. *SPMI*. <https://doi.org/10.24950/rspmi.2022.01.192>
- Martins, A. P., Ascensão, P., Ceia, C. P., Silva, M. L., Ferreira, P., Falcão, I. M., Madureira, B., Cabrita, J., & Guerreiro, A. S. (2005). Regimes terapêuticos para a úlcera péptica e erradicação de *Helicobacter pylori* nos utentes da Rede Médicos-Sentinela. Em *Estudos originais Rev Port Clin Geral* (Vol. 21). <https://doi.org/https://doi.org/10.32385/rpmgf.v21i5.10167>
- Martins, J. dos S., Cavacas, A., Silva, A., Zagalo, C., Evangelista, J. G., Oliveira, P., & Tavares, V. (2011). *Anatomia Geral-Moreno, 6ª edição-2011: Vol. 6ª edição* (EgasMonizPublicações, pp. 319–322).
- Kanis, J. A., Norton, N., Harvey, N. C., Jacobson, T., Johansson, H., Lorentzon, M., Mccloskey, E. V., Willers, C., & Borgström, F. (2021). *SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe*. <https://doi.org/10.1007/s11657-020-00871-9/Published>
- Katellaris, P., Hunt, R., Bazzoli, F., Cohen, H., Fock, K. M., & Gemilyan, M. (2021). *Diretrizes mundiais da Organización Mundial de Gastroenterologia Helicobacter pylori*. <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/helicobacter-pylori-portuguese-2021.pdf>
- Katzka, D. A., & Kahrilas, P. J. (2020). Advances in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *The BMJ*, 371. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3786>

- Kobayashi, K., Nishida, T., & Sakakibara, H. (2023). Factors Associated with Low Albumin in Community-Dwelling Older Adults Aged 75 Years and Above. *International journal of environmental research and public health*, 20(21). <https://doi.org/10.3390/ijerph20216994>
- Koyyada, A. (2021). Long-term use of proton pump inhibitors as a risk factor for various adverse manifestations. *Therapies*, 76(1). <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.06.019>
- Kurczewska-Michalak, M., Lewek, P., Jankowska-Polańska, B., Giardini, A., Granata, N., Maffoni, M., Costa, E., Midão, L., & Kardas, P. (2021). Polypharmacy Management in the Older Adults: A Scoping Review of Available Interventions. Em *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 12). <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.734045>
- Lanas, A., & Chan, F. K. L. (2017). Peptic ulcer disease. *The Lancet* (Vol. 390, Número 10094, pp. 613–624). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32404-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32404-7)
- Laranjo, A., Oliveira, A., Peixoto, A., Pereira, E., & Velosa, M. (2024). *Doença do Refluxo Gastroesofágico*. https://www.spg.pt/wp-content/uploads/2024/12/FINAL_SPG_Livro-NMD_Refluxo_2024.pdf
- Lazarus, B., Chen, Y., Wilson, F. P., Sang, Y., Chang, A. R., Coresh, J., & Grams, M. E. (2016). Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Internal Medicine*, 176(2), 238–246. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.7193>
- Leszcynski, L., & Bente, J. (2023). Development and Implementation of a Pharmacist-Led Proton Pump Inhibitor Deprescribing Algorithm in a Geriatric Ambulatory Office. *The Senior Care Pharmacist*, 38(3). <https://doi.org/10.4140/tcp.n.2023.105>
- Lin, T. F., & Hsu, P. I. (2018). Second-line rescue treatment of Helicobacter pylori infection: Where are we now? *World Journal of Gastroenterology* (Vol. 24, Número 40). <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i40.4548>
- Linsky, A. M., Motala, A., Booth, M., Lawson, E., & Shekelle, P. G. (2025). Deprescribing in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Network Open*, 8(5). <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.9375>
- MacFarlane, B. (2018). Management of gastroesophageal reflux disease in adults: a pharmacist's perspective. *Integrated Pharmacy Research and Practice*, Volume 7, 41–52. <https://doi.org/10.2147/iprp.s142932>
- Maes, M. L., Fixen, D. R., & Linnebur, S. A. (2017). Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: a review of the evidence. *Therapeutic Advances in Drug Safety* (Vol. 8, Número 9, pp. 273–297). SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/2042098617715381>

- Maher, R. L., Hanlon, J., & Hajjar, E. R. (2013). Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opinion on Drug Safety* (Vol. 13, Número 1, pp. 57–65). <https://doi.org/10.1517/14740338.2013.827660>
- Maideen, N. M. P. (2023). Adverse Effects Associated with Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors. *Chonnam Medical Journal*, 59(2), 115. <https://doi.org/10.4068/cmj.2023.59.2.115>
- Malheiro, J., Birne, R., Biscaia, A., Almeida, E., Nobre, J., Capela, N., Azinheira, J., Nunes Oliveira, J., Lebre, L., Cirne Carvalho, M., Albuquerque, M., José De Sousa, M., Paixão, P., Freitas, P., Ribeiro, R., Pinto, R., Ramalho, C., & Calçada, E. (2025). Diagnosis of Chronic Kidney Disease in Adults in Portugal: Practical Recommendations from National Clinical and Laboratory Experts. *Acta Medica Portuguesa*, 38(2), 119–124. <https://doi.org/10.20344/amp.22557>
- Marcum, Z. A., Vande Griend, J. P., & Linnebur, S. A. (2012). FDA drug safety communications: A narrative review and clinical considerations for older adults. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* (Vol. 10, Número 4, pp. 264–271). <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2012.05.002>
- Martins, B., Mendes, Â., Luis, J. G., & Araújo, R. M. (2023). Polimedicção no idoso: perceção dos médicos de família (projeto de investigação). *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, 39(5), 387–392. <https://doi.org/10.32385/rpmgf.v39i5.13518>
- McCarthy, D. M. (2020). Proton pump inhibitor use, hypergastrinemia, and gastric carcinoids—what is the relationship? *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Número 2). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21020662>
- Müller, A., & Laura, E. (2024). *Evaluation of the frequency and necessity of proton-pump-inhibitor therapy in geriatric patients*. <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:616029>
- Na, J. Y., Jeon, I., Yoon, J., Choi, Y., Yoon, S. H., Yu, K. S., & Chung, J. Y. (2021). Influence of CYP2C19 Polymorphisms on the Pharmacokinetics of Omeprazole in Elderly Subjects. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 10(12), 1469–1477. <https://doi.org/10.1002/cpdd.966>
- Nalabothula, S., Chava, S., Doddapaneni, N. S. P., Gottimukkala, H. S. K., & Durga, D. (2025). Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Clostridioides difficile Infection: An Umbrella Review of 11 Meta-Analyses. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.87383>
- Ngcobo, N. N. (2025). Influence of Ageing on the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Chronically Administered Medicines in Geriatric Patients: A Review. Em *Clinical Pharmacokinetics* (Vol. 64, Número 3, pp. 335–367). Adis. <https://doi.org/10.1007/s40262-024-01466-0>
- Ochoa, D., Román, M., Cabaleiro, T., Saiz-Rodríguez, M., Mejía, G., & Abad-Santos, F. (2020). Effect of food on the pharmacokinetics of omeprazole, pantoprazole and

- rabeprazole. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 21(1).
<https://doi.org/10.1186/s40360-020-00433-2>
- Odenhal, D. R., Philbrick, A. M., & Harris, I. M. (2020). Successful deprescribing of unnecessary proton pump inhibitors in a primary care clinic. *Journal of the American Pharmacists Association*, 60(1). <https://doi.org/10.1016/j.japh.2019.08.012>
- OECD. (2017). *Health at a Glance 2017*. OECD. https://doi.org/10.1787/health_glance-2017-en
- Ordem dos Farmacêuticos. (2019). *Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar Capítulo A: Processos de Suporte A*.
https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpfh_a_b_d_137054591165d7257a2a4c2.pdf
- Ordem dos Farmacêuticos. (2022). Deprescribing proton pump inhibitors: why, when and how. *Ordem dos Farmacêuticos* (Vol. 209, Número 10).
<https://doi.org/10.5694/MJA18.00674>
- Ordem dos Farmacêuticos. (2024). *Compreender a Polimedicação*.
<https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/compreender-a-polimedicao/>
- Paiva, J., P, P, & M. (2023). *Doença de Refluxo Gastroesofágico e Vigilância do Esófago de Barrett (Master's thesis)*.
<https://estudogeral.uc.pt/retrieve/266715/Doença%20de%20Refluxo%20Gastroesofágico%20e%20Vi>
- Patel, S., Singh, R., V. Preuss, C., & Patel, N. (2025). *Warfarin- StatPearls*. 2024.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470313/?utm_source=chatgpt.com
- Ponciano, J., & Matos, A. (2021). *Farmacocinética e Farmacodinâmica no doente idoso*.
https://repositorio.ulisboa.pt/bitstream/10451/52874/1/MICF_Joana_Ponciano.pdf
- Pourhadi, N., Janbek, J., Jensen-Dahm, C., Gasse, C., Laursen, T. M., & Waldemar, G. (2024). Proton pump inhibitors and dementia: A nationwide population-based study. *Alzheimer's and Dementia*, 20(2). <https://doi.org/10.1002/alz.13477>
- Raoul, J. L., Moreau-Bachelard, C., Gilabert, M., Edeline, J., & Frénel, J. S. (2023). Drug–drug interactions with proton pump inhibitors in cancer patients: an underrecognized cause of treatment failure. *ESMO Open* (Vol. 8, Número 1). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.100880>
- Rehfeld, J. F. (2021). Gastrin and the moderate hypergastrinemias. Em *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Número 13). MDPI.
<https://doi.org/10.3390/ijms22136977>
- Reis da Silva, T. H. (2024). Pharmacokinetics in older people: an overview of prescribing practice. *Journal of Prescribing Practice*, 6(9), 374–381.
<https://doi.org/10.12968/jprp.2024.6.9.374>
- Rethouze, F., Risbourg, S., Schiffler, C., Chabaud, S., de Courrèges, A., Le Deley, M. C., Blay, J. Y., Feutry, F., Jimenez, M., Vanseymortier, M., Penel, N., Duffaud, F., &

- Lebellec, L. (2025). COREGO: drug–drug interaction analysis on the efficacy and safety of regorafenib in patients with a sarcoma: pooled analysis of the data from the REGOSARC and REGOBONE trials. *ESMO Open*, 10(6). <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.105117>
- Rodrigues, D. A., Herdeiro, M. T., Mateos-Campos, R., Figueiras, A., & Roque, F. (2024). Magnitude and Determinants of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors Among Portuguese Older Adults in Primary Health Care. *Clinical Therapeutics*, 46(2), e54–e58. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.11.011>
- Romano, S., Rodrigues, A. T., Torre, C., & Perelman, J. (2025). Patterns of outpatient proton–pump inhibitors use among older adults in a duplicative health system: comparing public and private prescribing. *BMC Health Services Research*, 25(1). <https://doi.org/10.1186/s12913-024-12033-5>
- Rossi, A., Perrella, L., Scotti, S., Olmastroni, E., Galimberti, F., Ardoino, I., Orlando, V., Menditto, E., Franchi, C., & Casula, M. (2024). Approaches to Deprescribing Proton Pump Inhibitors in Clinical Practice: A Systematic Review. Em *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 13, Número 20). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/jcm13206283>
- Sanches, M. (2020). *Polimedição no idoso*. <https://hdl.handle.net/10216/131372>
- Santos, A., Lima, A., & Anais, G. (2020). *A desprescrição como estratégia na redução da polifarmácia em idosos hipertensos*. <https://www.editorarealize.com.br/artigo/visualizar/73626>
- Scarpignato, C., Gatta, L., Zullo, A., & Blandizzi, C. (2016). Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Medicine*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0718-z>
- Schubert, M. L., & Peura, D. A. (2008). Control of Gastric Acid Secretion in Health and Disease. *Gastroenterology* (Vol. 134, Número 7, pp. 1842–1860). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.05.021>
- Silva, C., Ramalho, C., Luz, I., Monteiro, J., & Fresco, P. (2015). Drug-related problems in institutionalized, polymedicated elderly patients: opportunities for pharmacist intervention. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 37(2), 327–334. <https://doi.org/10.1007/s11096-014-0063-2>
- Simões, P., Santiago, L. M., & Simões, J. (2020). Prevalence of polypharmacy in the older adult population within primary care in Portugal: a nationwide cross-sectional study. *Archives of Medical Science*. <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.93537>
- Sousa, F., Poças, F., & Ferreira, D. (2013). *Infeção por Helicobacter Pylori- Da Epidemiologia ao tratamento*. https://sigarra.up.pt/fep/en/pub_geral.show_file?pi_doc_id=24708

- Sousa, S., Pires, A., Conceição, C., Nascimento, T., Grenha, A., & Braz, L. (2011). *Polimedicação em doentes idosos: adesão à terapêutica*. <https://doi.org/https://doi.org/10.32385/rpmgf.v27i2.10838>
- SPG. (2021). *Dispepsia do Diagnóstico à Terapêutica*. https://www.spg.pt/wp-content/uploads/2022/12/DISPEPSIA_SPG_LIVRO.pdf
- Srebro, J., Brniak, W., & Mendyk, A. (2022). Formulation of Dosage Forms with Proton Pump Inhibitors: State of the Art, Challenges and Future Perspectives. Em *Pharmaceutics* (Vol. 14, Número 10). MDPI. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102043>
- Strand, D. S., Kim, D., & Peura, D. A. (2017). 25 years of proton pump inhibitors: A comprehensive review. *Gut and Liver* (Vol. 11, Número 1, pp. 27–37). <https://doi.org/10.5009/gnl15502>
- Sverdén, E., Agréus, L., Dunn, J. M., & Lagergren, J. (2019). Peptic ulcer disease. Em *The BMJ* (Vol. 367). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmj.15495>
- Tandun, R., Bubbar, C., & Tejani, A. M. (2019). Who has the guts to deprescribe proton pump inhibitors? A pharmacist-led intervention in a long-term care facility setting. *Aging Medicine*, 2(2), 112–117. <https://doi.org/10.1002/agm2.12063>
- Teixeira, D. (2021). *Fisiologia Humana*. <https://unipacto.com.br/storage/gallery/files/nice/livros/FISIOLOGIA%20HUMANNA%20EBOOK%20-%20978-65-992205-4-8.pdf>
- Teixeira, J. (2015). *Farmacocinética Geriátrica*. <https://bdigital.ufp.pt/entities/publication/325df177-0747-4c29-ac77-fd79abc0fc5b>
- Toma, N. (2022). *Inibidores da Bomba de Protões-Efeitos do uso prolongado*. <https://sapientia.ualg.pt/entities/publication/c6072b0a-fe5d-463a-bf3a-70089690ce9b>
- Wakabayashi, T., Hosohata, K., Oyama, S., Inada, A., Niinomi, I., Kambara, H., Iida, T., Hasebe, K., Matsuoka, H., Uchida, M., & Kumagai, E. (2021). Association between a low dose of proton pump inhibitors and kidney function decline in elderly hypertensive patients: a retrospective observational study. *Journal of International Medical Research*, 49(4). <https://doi.org/10.1177/03000605211006653>
- Wang, Y. P., Herndon, C. C., & Lu, C. L. (2020). Non-pharmacological approach in the management of functional dyspepsia. *Journal of Neurogastroenterology and Motility* (Vol. 26, Número 1, pp. 6–15). Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. <https://doi.org/10.5056/jnm19005>
- Wilkes, S., van de Wiel, K., Mulder, K., van Ballegooijen, H., Zaal, R., & van der Kuy, H. (2025). Concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors: A retrospective analysis of prescription behaviour. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 91(6), 1739–1748. <https://doi.org/10.1111/bcp.16402>

- Wong, S. L., Binti Sulaiman, N., Ng, K. M., & Lee, Z. Y. (2021). Pharmacist-structured review of proton pump inhibitor utilisation in primary care: A non-randomised control study. *Malaysian Family Physician*, 16(3), 87–96. <https://doi.org/10.51866/oa1153>
- Xavier, S., Magalhães, J., & Cotter, J. (2018). Proton Pump Inhibitors: Are They a Real Threat to the Patient? *GE Portuguese Journal of Gastroenterology* (Vol. 25, Número 5, pp. 243–252). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000487154>
- Yibirin, M., De Oliveira, D., Valera, R., Plitt, A. E., & Lutgen, S. (2021). Adverse Effects Associated with Proton Pump Inhibitor Use. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.12759>