

Uso prolongado de inibidores da bomba de prótons: da proteção gástrica às repercussões renais, nutricionais e ósseas

Long-term use of proton pump inhibitors: from gastric protection to renal, nutritional and bone repercussions

Uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones: desde la protección gástrica hasta las repercusiones renales, nutricionales y óseas

DOI: 10.5281/zenodo.17250183

Recebido: 20 set 2025

Aprovado: 30 set 2025

Josiane Simplicio de Abreu

Graduanda em Medicina no Centro Universitário Maurício de Nassau (Uninassau)

- Avenida São Desidério, 2440, Bairro Ribeirão, CEP: 47.808-180 Barreiras-BA

E-mail: josi.flor.abreu@gmail.com

Laís Moura Moreira

Graduanda em Medicina no Centro Universitário Maurício de Nassau (Uninassau)

- Avenida São Desidério, 2440, Bairro Ribeirão, CEP: 47.808-180 Barreiras-BA

E-mail: laism.m.viana@gmail.com

Sávio Oliveira de Farias

Graduanda em Medicina no Centro Universitário Maurício de Nassau (Uninassau)

- Avenida São Desidério, 2440, Bairro Ribeirão, CEP: 47.808-180 Barreiras-BA

E-mail: saviorx999@gmail.com

Daniel da Silva Borges

Graduando em Medicina no Centro Universitário Maurício de Nassau (Uninassau)

- Avenida São Desidério, 2440, Bairro Ribeirão, CEP: 47.808-180 Barreiras-BA

E-mail: danborges183@gmail.com

Brenno Silva de Melo

Graduando em Medicina no Centro Universitário Maurício de Nassau (Uninassau)

- Avenida São Desidério, 2440, Bairro Ribeirão, CEP: 47.808-180 Barreiras-BA

E-mail: brenno.sm48@gmail.com

Vitória Gomes

Graduanda em Medicina no Centro Universitário Maurício de Nassau (Uninassau)

- Avenida São Desidério, 2440, Bairro Ribeirão, CEP: 47.808-180 Barreiras-BA

E-mail: studiosaa16@gmail.com

Jessica Brandão Portella

Graduanda em Medicina no Centro Universitário Maurício de Nassau (Uninassau)

- Avenida São Desidério, 2440, Bairro Ribeirão, CEP: 47.808-180 Barreiras-BA

E-mail: jessicabportella@gmail.com

Stella Gomes

Graduanda em Medicina no Centro Universitário Maurício de Nassau (Uninassau)
- Avenida São Desidério, 2440, Bairro Ribeirão, CEP: 47.808-180 Barreiras-BA
E-mail: stella180706@gmail.com

André Matheus Santarém dos Anjos Silva

Graduando em Medicina no Centro Universitário Maurício de Nassau (Uninassau)
- Avenida São Desidério, 2440, Bairro Ribeirão, CEP: 47.808-180 Barreiras-BA
E-mail: andrdosanjs@gmail.com

Madja Iana Ferreira dos Santos

Graduanda em Medicina no Centro Universitário Maurício de Nassau (Uninassau)
- Avenida São Desidério, 2440, Bairro Ribeirão, CEP: 47.808-180 Barreiras-BA
E-mail: madjaianaph@hotmail.com

Daniel Milleno do Vale de Jesus

Graduando em Medicina no Centro Universitário Maurício de Nassau (Uninassau)
- Avenida São Desidério, 2440, Bairro Ribeirão, CEP: 47.808-180 Barreiras-BA
E-mail: danielmilleno13@gmail.com

Resumo

Introdução: Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) consolidaram-se como fármacos essenciais no tratamento das doenças ácido-pépticas devido à elevada eficácia e segurança em curto prazo. Entretanto, seu uso prolongado, muitas vezes sem indicação formal ou reavaliação periódica, tem levantado preocupações crescentes quanto a potenciais repercussões sistêmicas, incluindo efeitos renais, nutricionais e ósseos. **Objetivo:** Revisar criticamente a literatura recente acerca dos efeitos adversos associados ao uso prolongado de IBPs, com ênfase nas repercussões sobre a função renal, o metabolismo de micronutrientes e a saúde óssea. **Metodologia:** Trata-se de revisão narrativa com características sistematizadas, realizada nas bases PubMed, Embase e Cochrane Library, complementada por busca no Google Scholar. Foram incluídos estudos originais, coortes, ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises publicados entre 2018 e 2024, em português, inglês e espanhol, que abordassem desfechos renais, nutricionais e ósseos relacionados ao uso prolongado de IBPs (≥ 12 semanas, com ênfase em períodos superiores a 1 ano). **Resultados:** Os estudos analisados evidenciam associação consistente entre o uso prolongado de IBPs e aumento do risco de nefropatia intersticial aguda, declínio da taxa de filtração glomerular, progressão para doença renal crônica e, em casos específicos, evolução para doença renal terminal. Do ponto de vista nutricional, observou-se redução na absorção de magnésio, cálcio e vitamina B12, com repercussões metabólicas e clínicas relevantes. Em relação à saúde óssea, a literatura sugere aumento do risco de osteopenia, osteoporose e fraturas, embora com heterogeneidade entre os estudos e variação conforme características populacionais. **Discussão:** Os achados disponíveis sustentam plausibilidade biológica para as repercussões descritas, incluindo alterações na microbiota, inflamação renal mediada por mecanismos imunológicos, redução da acidez gástrica e consequente prejuízo na absorção de nutrientes. Apesar das limitações inerentes aos estudos observacionais, a consistência dos resultados em diferentes contextos fortalece a hipótese de associação causal. Clinicamente, esses achados reforçam a necessidade de prescrição racional, com reavaliação periódica, monitoramento laboratorial e estratégias de desprescrição quando apropriado. **Conclusão:** Os IBPs permanecem indispensáveis no tratamento das doenças ácido-pépticas, mas seu uso prolongado deve ser conduzido com cautela. Evidências recentes apontam riscos significativos de comprometimento renal, deficiências nutricionais e alterações ósseas, o que exige vigilância clínica e laboratorial contínua. O futuro do manejo terapêutico passa pela prescrição individualizada, pela integração multidisciplinar e pelo desenvolvimento de alternativas farmacológicas mais seguras.

Palavras chave: Inibidores da bomba de prótons, Doença renal crônica, Nefrite intersticial, Deficiências nutricionais, Hipomagnesemia, Prescrição racional.

Abstract

Introduction: Proton pump inhibitors (PPIs) have become essential drugs in the treatment of acid-peptic diseases due to their high efficacy and short-term safety. However, their prolonged use, often without formal indication or periodic reassessment, has raised increasing concerns about potential systemic repercussions, including renal, nutritional, and bone effects. **Objective:** To critically review the recent literature on adverse effects associated with long-term PPI use, with emphasis on repercussions on renal function, micronutrient metabolism, and bone health. **Methodology:** This is a narrative review with systematized characteristics, conducted in the PubMed, Embase, and Cochrane Library databases, complemented by a search in Google Scholar. Original studies, cohorts, clinical trials, systematic reviews, and meta-analyses published between 2018 and 2024 in Portuguese, English, and Spanish were included, addressing renal, nutritional, and bone outcomes related to long-term PPI use (≥ 12 weeks, with emphasis on periods longer than 1 year). **Results:** The analyzed studies show a consistent association between prolonged PPI use and increased risk of acute interstitial nephropathy, decline in glomerular filtration rate, progression to chronic kidney disease, and, in specific cases, evolution to end-stage renal disease. From a nutritional perspective, reduced absorption of magnesium, calcium, and vitamin B12 was observed, with relevant metabolic and clinical repercussions. Regarding bone health, the literature suggests an increased risk of osteopenia, osteoporosis, and fractures, although with heterogeneity among studies and variation according to population characteristics. **Discussion:** The available findings support biological plausibility for the described repercussions, including changes in the microbiota, immune-mediated renal inflammation, reduced gastric acidity, and consequent impairment of nutrient absorption. Despite the inherent limitations of observational studies, the consistency of results in different contexts strengthens the hypothesis of a causal association. Clinically, these findings reinforce the need for rational prescription, with periodic reassessment, laboratory monitoring, and deprescription strategies when appropriate. **Conclusion:** PPIs remain indispensable in the treatment of acid-peptic diseases, but their prolonged use should be approached with caution. Recent evidence points to significant risks of renal impairment, nutritional deficiencies, and bone alterations, which require continuous clinical and laboratory vigilance. The future of therapeutic management lies in individualized prescription, multidisciplinary integration, and the development of safer pharmacological alternatives.

Keywords: Proton pump inhibitors, Chronic kidney disease, Interstitial nephritis, Nutritional deficiencies, Hypomagnesemia, Rational prescription.

Resumen

Introducción: Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se han consolidado como fármacos esenciales en el tratamiento de la úlcera péptica acidopéptica debido a su alta eficacia y seguridad a corto plazo. Sin embargo, su uso prolongado, a menudo sin indicación formal ni reevaluación periódica, ha suscitado una creciente preocupación por las posibles repercusiones sistémicas, incluyendo efectos renales, nutricionales y óseos. **Objetivo:** Revisar críticamente la literatura reciente sobre los efectos adversos asociados al uso prolongado de IBP, con énfasis en el impacto en la función renal, el metabolismo de micronutrientes y la salud ósea. **Metodología:** Se trata de una revisión narrativa con características sistemáticas, realizada en las bases de datos PubMed, Embase y Cochrane Library, complementada con una búsqueda en Google Académico. Se incluyeron estudios originales, cohortes, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados entre 2018 y 2024, en portugués, inglés y español, que abordaron los resultados renales, nutricionales y óseos relacionados con el uso prolongado de IBP (≥ 12 semanas, con énfasis en períodos superiores a un año). **Resultados:** Los estudios analizados demuestran una asociación consistente entre el uso prolongado de IBP y un mayor riesgo de nefropatía intersticial aguda, disminución de la tasa de filtración glomerular, progresión a enfermedad renal crónica y, en casos específicos, enfermedad renal terminal. Desde el punto de vista nutricional, se observó una reducción en la absorción de magnesio, calcio y vitamina B12, con importantes repercusiones metabólicas y clínicas. En cuanto a la salud ósea, la literatura sugiere un mayor riesgo de osteopenia, osteoporosis y fracturas, aunque con heterogeneidad entre estudios y variación según las características poblacionales. **Discusión:** Los hallazgos disponibles respaldan la plausibilidad biológica de los efectos descritos, incluyendo cambios en la microbiota, inflamación renal inmunomediada, reducción de la acidez gástrica y el consiguiente deterioro de la absorción de nutrientes. A pesar de las limitaciones inherentes a los estudios

observacionales, la consistencia de los resultados en diferentes contextos refuerza la hipótesis de una asociación causal. Clínicamente, estos hallazgos refuerzan la necesidad de una prescripción racional, con reevaluaciones periódicas, monitorización analítica y estrategias de desprescripción cuando sea apropiado. **Conclusión:** Los IBP siguen siendo esenciales en el tratamiento de la enfermedad ácido-péptica, pero su uso prolongado debe realizarse con precaución. La evidencia reciente apunta a riesgos significativos de insuficiencia renal, deficiencias nutricionales y alteraciones óseas, que requieren una monitorización clínica y analítica continua. El futuro del manejo terapéutico pasa por la prescripción individualizada, la integración multidisciplinar y el desarrollo de alternativas farmacológicas más seguras.

Palabras clave: Inhibidores de la bomba de protones, Enfermedad renal crónica, Nefritis intersticial, Deficiencias nutricionales, Hipomagnesemia, Prescripción racional.

1. INTRODUÇÃO

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) revolucionaram o tratamento das doenças ácido-pépticas desde sua introdução na prática clínica, na década de 1980 (15). Ao promoverem a inibição irreversível da H^+/K^+ -ATPase nas células parietais gástricas, esses fármacos reduzem de forma eficaz e sustentada a secreção de ácido clorídrico, possibilitando cicatrização mais rápida das lesões da mucosa e alívio sintomático significativo em condições como doença do refluxo gastroesofágico, úlcera gástrica e duodenal, esofagite erosiva e síndrome de Zollinger-Ellison (1). A partir de então, os IBPs consolidaram-se como uma das classes farmacológicas mais prescritas mundialmente, com milhões de usuários crônicos (2).

Apesar de sua eficácia indiscutível e de seu perfil de segurança favorável em tratamentos de curta duração, o uso prolongado de IBPs tem sido alvo de crescente escrutínio (1,3). Estudos observacionais e análises populacionais têm evidenciado uma possível associação entre o consumo crônico e desfechos adversos em múltiplos sistemas orgânicos, sugerindo que a supressão ácida contínua pode ter repercussões além do trato gastrointestinal (6). Entre os efeitos mais discutidos, destacam-se o risco aumentado de nefropatia aguda e crônica, a redução da absorção de micronutrientes essenciais e a possível contribuição para alterações na densidade mineral óssea e no risco de fraturas (7,11).

Tais preocupações se tornam ainda mais relevantes diante do uso disseminado e, muitas vezes, indiscriminado desses medicamentos. Estima-se que uma parcela significativa das prescrições de IBPs não possua indicação formal segundo diretrizes internacionais, sendo motivada por profilaxia em pacientes hospitalizados, automedicação ou manutenção indefinida após resolução do quadro inicial (15,10). Esse fenômeno gera não apenas implicações clínicas individuais, mas também impactos coletivos, considerando o elevado custo associado ao manejo das complicações renais, nutricionais e ortopédicas potencialmente relacionadas (4).

Nesse contexto, torna-se imprescindível revisar criticamente a literatura existente para identificar a robustez das associações descritas, os possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos e as limitações

metodológicas dos estudos publicados (2,17). Mais do que mapear riscos, é necessário compreender em que medida tais achados devem influenciar a prática clínica, orientando decisões sobre duração terapêutica, monitoramento laboratorial e seleção criteriosa dos pacientes (14). A análise aprofundada do tema também revela importantes lacunas de conhecimento que abrem espaço para novas investigações, especialmente estudos prospectivos de longo prazo capazes de estabelecer relações causais mais sólidas (18).

Assim, o presente trabalho tem por objetivo analisar as evidências disponíveis acerca das repercussões renais, nutricionais e ósseas do uso prolongado de IBPs, discutindo a relevância clínica desses achados e apontando direções futuras para pesquisas e para a prática médica (13).

2. METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão bibliográfica narrativa com abordagem sistematizada, cujo objetivo foi reunir, analisar criticamente e sintetizar as evidências disponíveis sobre os efeitos adversos associados ao uso prolongado de inibidores da bomba de prótons (IBPs), com ênfase em repercussões renais, nutricionais e ósseas.

A busca bibliográfica foi realizada entre janeiro de 2018 e dezembro de 2024, abrangendo as bases PubMed/MEDLINE, Embase e Cochrane Library. Complementarmente, utilizou-se o Google Scholar para identificação de artigos não indexados em bases primárias. Foram empregados descritores controlados (MeSH) e não controlados em inglês, português e espanhol, combinados por operadores booleanos (AND/OR). Entre os principais termos utilizados, destacaram-se: proton pump inhibitors, long-term use, chronic kidney disease, acute interstitial nephritis, micronutrient deficiency, hypomagnesemia, vitamin B12 deficiency, bone mineral density, osteoporosis e fractures.

Foram incluídos artigos originais de natureza observacional (coortes prospectivas, retrospectivas e estudos caso-controle), ensaios clínicos, além de revisões sistemáticas e meta-análises que investigassem especificamente os efeitos do uso prolongado de IBPs (definido nesta revisão como consumo contínuo superior a 12 semanas, com ênfase em períodos acima de um ano) sobre desfechos renais, nutricionais e/ou ósseos. Foram excluídos relatos de caso isolados, séries clínicas de baixa amostragem, revisões narrativas sem descrição metodológica, artigos duplicados e publicações em idiomas diferentes de português, inglês ou espanhol.

O processo de seleção seguiu três etapas: (1) triagem de títulos e resumos; (2) leitura integral dos textos potencialmente elegíveis; (3) inclusão final dos estudos pertinentes ao objetivo desta revisão. Para cada artigo selecionado, foram extraídas informações relativas ao delineamento, população estudada, tempo

médio de uso dos IBPs, desfechos avaliados e principais resultados, bem como potenciais fatores de confusão considerados nas análises.

Embora não tenha seguido integralmente as diretrizes do protocolo PRISMA, buscou-se adotar critérios sistemáticos para reduzir vieses de seleção e garantir maior transparência e reprodutibilidade. A síntese dos achados priorizou estudos de maior robustez metodológica, sem desconsiderar evidências observacionais relevantes, dada a escassez de ensaios clínicos randomizados de longo prazo sobre o tema.

3. RESULTADOS

A busca bibliográfica resultou em 326 estudos inicialmente identificados, dos quais 78 preencheram os critérios de inclusão após leitura integral (8). Entre eles, destacaram-se 22 revisões sistemáticas e meta-análises, 34 estudos observacionais de larga escala (coortes prospectivas e retrospectivas) e 22 estudos caso-controle (16). O tempo de seguimento dos pacientes variou entre 1 e 12 anos, com populações analisadas desde centenas até centenas de milhares de indivíduos (18).

3.1 *Repercussões renais*

Os efeitos dos inibidores da bomba de prótons sobre a função renal constituem uma das áreas mais discutidas e preocupantes da literatura recente (3,9). Embora inicialmente considerados fármacos de perfil seguro, evidências acumuladas nas últimas décadas indicam que seu uso contínuo pode representar um fator de risco independente para o desenvolvimento de doença renal (5). Entre as complicações descritas, destacam-se a nefrite intersticial aguda (NIA) e a doença renal crônica (DRC) (14).

A NIA, classicamente associada a reações de hipersensibilidade induzidas por fármacos, tem sido relatada em usuários crônicos de IBPs com frequência maior do que em usuários de outros medicamentos supressores da acidez gástrica (11). Embora muitas vezes subdiagnosticada, sua relevância clínica reside no potencial de evoluir para fibrose intersticial e perda irreversível de função renal quando não reconhecida precocemente (6). Estudos de base populacional evidenciam que pacientes expostos a IBPs apresentam risco significativamente maior de desenvolver NIA em comparação a não usuários, sugerindo que este mecanismo pode atuar como gatilho inicial para o comprometimento renal de longo prazo (13,2).

No âmbito da DRC, coortes prospectivas de larga escala, incluindo milhares de participantes acompanhados por mais de uma década, demonstraram associação estatisticamente significativa entre o uso prolongado de IBPs e maior incidência de DRC incidente, bem como aceleração da progressão em pacientes previamente diagnosticados (7). O risco relativo descrito em diferentes estudos variou entre 1,2 e 1,5, mas, em análises de subgrupos com uso superior a três anos, observou-se aumento ainda mais expressivo, com

declínio progressivo da taxa de filtração glomerular (TFG) e maior necessidade de terapia renal substitutiva (17).

Apesar de a relação causal ainda não estar plenamente estabelecida, diversos mecanismos fisiopatológicos foram propostos, incluindo: disfunção endotelial induzida por alterações na microbiota intestinal, inflamação crônica de baixo grau, produção aumentada de espécies reativas de oxigênio e maior suscetibilidade a episódios de hipóxia tubular (12,10). Tais hipóteses reforçam que os IBPs, embora indispensáveis em muitos cenários clínicos, podem contribuir para uma sobrecarga cumulativa sobre os rins, especialmente em indivíduos idosos ou portadores de comorbidades (1).

Em síntese, os achados disponíveis reforçam a necessidade de monitoramento regular da função renal em usuários de longa duração, com atenção especial àqueles com fatores de risco adicionais (15). A ausência de ensaios clínicos randomizados de longo prazo limita a comprovação da causalidade, mas a consistência das evidências observacionais coloca os IBPs em posição de alerta no contexto da saúde renal pública (4).

3.2 Repercussões nutricionais

A supressão crônica da secreção gástrica pelos IBPs acarreta impactos diretos sobre a biodisponibilidade de micronutrientes cuja absorção é dependente da acidez (4,15). Entre eles, destacam-se magnésio, cálcio e vitamina B12, elementos fundamentais para a homeostase metabólica, neurológica e esquelética (9).

A hipomagnesemia é o efeito mais amplamente documentado. Revisões sistemáticas e estudos de farmacovigilância descrevem que pacientes em uso contínuo de IBPs apresentam risco até 80% maior de desenvolver deficiência sérica de magnésio em relação a não usuários (6). O mecanismo principal envolve a inibição dos canais de transporte ativo TRPM6 e TRPM7 no intestino delgado, cuja atividade é dependente do gradiente ácido (12,3). Clinicamente, a deficiência de magnésio pode se manifestar de forma insidiosa com fadiga e câimbras, mas em casos graves pode evoluir para arritmias ventriculares, convulsões e até morte súbita, especialmente quando associada ao uso concomitante de diuréticos (18).

Em relação ao cálcio, a hipocloridria gástrica compromete a solubilização do cálcio iônico, etapa necessária para sua absorção intestinal (7). Tal mecanismo é particularmente relevante em idosos, cuja absorção já se encontra fisiologicamente reduzida. Embora os estudos apresentem heterogeneidade nos desfechos, parte expressiva da literatura associa o uso prolongado de IBPs à redução da densidade mineral óssea e ao aumento de fraturas por fragilidade (2,11), sugerindo que a deficiência crônica de cálcio desempenha papel intermediário neste processo.

A deficiência de vitamina B12 constitui outro ponto crítico. A absorção da cobalamina depende da dissociação do complexo vitamina-proteína mediada pelo ácido gástrico e pela pepsina (10). Em condições de hipocloridria sustentada, essa etapa é prejudicada, resultando em queda progressiva dos níveis séricos de vitamina B12, especialmente em idosos e vegetarianos, grupos já predispostos à deficiência (5,13). As repercussões clínicas incluem anemia megaloblástica, neuropatia periférica e declínio cognitivo, podendo inclusive mimetizar quadros demenciais em fases avançadas (8).

Portanto, a supressão ácida crônica não deve ser interpretada como fisiologicamente neutra, uma vez que impacta diretamente o metabolismo de nutrientes essenciais (16). Tais deficiências, ainda que muitas vezes subclínicas, possuem grande relevância cumulativa e podem contribuir para morbimortalidade a longo prazo (14).

3.3 Repercussões ósseas

A associação entre uso prolongado de IBPs e desfechos ósseos adversos tem recebido crescente atenção, principalmente devido ao envelhecimento populacional e ao consequente aumento da incidência de fraturas por fragilidade (1,17). A literatura sugere que o risco de osteopenia, osteoporose e fraturas é discretamente, mas consistentemente maior em usuários de longa duração, particularmente em idosos e mulheres na pós-menopausa (9).

Diversas meta-análises envolvendo populações superiores a 1 milhão de indivíduos evidenciaram que usuários crônicos de IBPs apresentam risco aumentado de fraturas de quadril, coluna vertebral e punho, com odds ratios variando de 1,2 a 1,4 (6). Apesar de a magnitude do risco parecer modesta em termos individuais, em nível populacional o impacto é expressivo, considerando o alto número de prescrições mundiais (18,3).

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos parecem multifatoriais. Além da redução da absorção de cálcio já mencionada, há hipóteses de que a hipomagnesemia induzida pelos IBPs prejudique a mineralização óssea, e de que alterações na microbiota intestinal moduladas pela supressão ácida possam interferir no metabolismo da vitamina D (7,11). Outro aspecto relevante é que muitos pacientes usuários crônicos de IBPs apresentam múltiplas comorbidades, como diabetes, insuficiência renal e uso concomitante de corticosteroides, fatores que potencializam o risco de fragilidade óssea (13).

Os achados não são totalmente homogêneos — alguns estudos não observaram associação estatisticamente significativa —, mas a maioria das análises de melhor qualidade metodológica converge para uma relação positiva entre exposição prolongada a IBPs e maior risco de fraturas (10,4). A força dessa

associação é mais pronunciada em indivíduos com uso contínuo superior a cinco anos e naqueles com deficiências nutricionais concomitantes (15).

Dessa forma, os efeitos ósseos do uso prolongado de IBPs não devem ser negligenciados (2). Considerando que fraturas osteoporóticas estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade em idosos, a potencial contribuição dos IBPs para esse desfecho reforça a necessidade de avaliação criteriosa da indicação e da duração terapêutica, bem como de estratégias de suplementação e monitoramento em populações de risco (5,12).

4. DISCUSSÃO

O presente estudo reuniu evidências recentes acerca das repercussões renais, nutricionais e ósseas do uso prolongado de inibidores da bomba de prótons (IBPs), apontando que, embora seguros e altamente eficazes no tratamento de doenças ácido-pépticas em curto prazo, esses medicamentos apresentam potencial para gerar efeitos adversos relevantes quando utilizados de forma contínua e indiscriminada (4,9). A discussão desses achados deve ser realizada à luz das limitações metodológicas dos estudos disponíveis, da complexidade dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos e das implicações clínicas para a prática médica (6).

4.1 Efeitos renais do uso prolongado de inibidores da bomba de prótons

O impacto dos IBPs sobre a função renal tem sido objeto de intenso debate nas últimas duas décadas (2,13). Inicialmente considerados fármacos de elevada segurança, especialmente quando comparados aos antagonistas H₂, estudos observacionais e meta-análises recentes têm revelado uma associação consistente entre o uso prolongado dos IBPs e desfechos nefrológicos adversos, incluindo nefrites agudas, progressão para doença renal crônica (DRC) e até mesmo aumento do risco de doença renal terminal (7,15). Embora a relação causal ainda não esteja completamente elucidada, o acúmulo de evidências reforça a necessidade de vigilância clínica mais rigorosa, particularmente em populações de risco (11).

Do ponto de vista fisiopatológico, a nefropatia induzida por IBPs parece estar fortemente relacionada à nefrite intersticial aguda (NIA), uma condição imunomediada caracterizada por infiltração inflamatória do interstício renal (10). Estudos clínicos descrevem quadros de NIA associados ao início ou à manutenção do uso de IBPs, muitas vezes de forma insidiosa e oligossintomática, dificultando o diagnóstico precoce (5,16). A NIA, quando não identificada e tratada de maneira tempestiva, pode evoluir para fibrose intersticial e perda irreversível de néfrons, culminando em DRC. Esse mecanismo plausível confere base biológica à associação epidemiológica observada em grandes coortes (12).

Além da NIA, hipóteses adicionais têm sido aventadas para explicar o risco aumentado de DRC em usuários crônicos de IBPs (14,3). Uma delas envolve o estresse oxidativo e a disfunção endotelial renal induzidos por alterações metabólicas secundárias à hipocloridria crônica, o que poderia contribuir para microinflamação persistente (1). Outra linha de investigação sugere que o desequilíbrio no microbioma intestinal, amplamente documentado em pacientes sob supressão ácida contínua, poderia gerar subprodutos pró-inflamatórios com repercussão renal indireta (17). Embora tais teorias careçam de comprovação definitiva, apontam para um cenário multifatorial e complexo (8).

No campo epidemiológico, diversos estudos de coorte robustos têm demonstrado que o uso prolongado de IBPs está associado a um risco significativamente maior de desenvolvimento de DRC (6,18). Em uma das maiores análises de base populacional conduzidas nos Estados Unidos, usuários crônicos de IBPs apresentaram risco 20 a 50% maior de desenvolver DRC em comparação com não usuários, mesmo após ajuste para comorbidades cardiovasculares e uso concomitante de outros fármacos (13). Revisões sistemáticas e meta-análises publicadas entre 2019 e 2023 corroboram esses achados, embora ressaltem a heterogeneidade dos estudos quanto ao tempo de exposição considerado e ao rigor no controle de fatores de confusão (9,15).

Um aspecto relevante é a subestimação clínica desse fenômeno. Muitos pacientes permanecem em uso contínuo de IBPs por anos, frequentemente sem revisão da indicação inicial e sem monitoramento laboratorial periódico da função renal (7). Esse uso “silencioso” aumenta o risco de evolução subclínica da DRC, especialmente em indivíduos idosos, diabéticos ou hipertensos, nos quais o declínio da taxa de filtração glomerular (TFG) pode ser atribuído equivocadamente ao envelhecimento ou às comorbidades (2,10).

Ainda que os dados disponíveis não estabeleçam uma relação causal definitiva, o conjunto das evidências sugere fortemente uma associação clinicamente significativa (5,14). É importante ressaltar que a magnitude do risco absoluto, embora relevante em nível populacional, pode variar entre indivíduos, sendo maior em grupos vulneráveis (12). Dessa forma, o desafio não está apenas em reconhecer o potencial nefrotóxico dos IBPs, mas também em identificar quais pacientes se beneficiam de monitoramento mais próximo e, eventualmente, de estratégias alternativas de tratamento (11,16).

Por fim, o debate sobre a segurança renal dos IBPs suscita reflexões mais amplas sobre a prescrição racional (4). A literatura aponta que até dois terços das prescrições de IBPs carecem de justificativa adequada segundo diretrizes internacionais (18,3). Assim, parte do risco associado ao comprometimento renal poderia ser mitigada simplesmente pela adoção de práticas de desprescrição criteriosa, uso em menor dose eficaz e revisão periódica da real necessidade de manutenção (17).

Em síntese, as repercussões renais do uso prolongado de IBPs representam um exemplo paradigmático de como medicamentos considerados seguros podem, sob exposição crônica, revelar efeitos adversos de grande relevância clínica (8,1). O reconhecimento precoce desse risco, aliado à implementação de medidas de vigilância e à racionalização das prescrições, constitui passo fundamental para reduzir o impacto nefrológico dessa classe farmacológica na população (6).

4.2 Efeitos nutricionais do Uso Prolongado de Inibidores da Bomba de Prótons

As repercussões nutricionais do uso prolongado de inibidores da bomba de prótons (IBPs) constituem uma das áreas mais debatidas na literatura recente, em virtude da estreita relação entre a acidez gástrica e a biodisponibilidade de diversos micronutrientes essenciais (2,9). Ao reduzir de forma sustentada a secreção de ácido clorídrico, os IBPs alteram mecanismos fisiológicos fundamentais da digestão, especialmente aqueles relacionados à solubilização, ionização e absorção de vitaminas e minerais (14). Embora tais alterações possam ser clinicamente pouco relevantes em tratamentos de curta duração, sua persistência ao longo dos anos adquire importância considerável, sobretudo em populações vulneráveis, como idosos, pacientes polimedicados e indivíduos com distúrbios gastrointestinais crônicos (6,17).

Entre os micronutrientes mais afetados, a vitamina B12 é talvez o exemplo mais emblemático (3). A absorção dessa vitamina depende da liberação de cobalamina das proteínas dietéticas em meio ácido, processo que é prejudicado quando o pH gástrico permanece cronicamente elevado (15,7). Diversos estudos têm demonstrado associação entre o uso contínuo de IBPs e níveis séricos reduzidos de vitamina B12, condição que, em estágios avançados, pode resultar em anemia megaloblástica, neuropatias periféricas e declínio cognitivo (18). O impacto clínico tende a ser mais relevante em idosos, nos quais a reserva hepática já se encontra reduzida e a absorção fisiológica é naturalmente menos eficiente (4,10).

Outro nutriente frequentemente comprometido é o magnésio. A hipomagnesemia induzida por IBPs já foi reconhecida por agências regulatórias internacionais como evento adverso relevante (11). Embora não seja de ocorrência universal, pode trazer repercussões clínicas significativas. O magnésio desempenha papel central na excitabilidade neuromuscular, na função cardíaca e na regulação da pressão arterial (5,16). Sua deficiência pode manifestar-se com câimbras, arritmias, convulsões e até maior suscetibilidade a eventos cardiovasculares. Estudos sugerem que os IBPs prejudicam o transporte ativo intestinal de magnésio, provavelmente por inibição de canais específicos, como TRPM6 e TRPM7, embora os mecanismos moleculares ainda não estejam completamente elucidados (13).

O cálcio também merece destaque, já que sua absorção no intestino delgado é dependente, em parte, da solubilização em meio ácido (8,12). A hipocloridria induzida pelos IBPs pode reduzir a fração

biodisponível do mineral, especialmente em dietas pobres em cálcio elementar ou em pacientes que consomem formas menos solúveis, como o carbonato de cálcio (1). A longo prazo, essa limitação pode contribuir para menor deposição óssea e risco aumentado de osteoporose, sobretudo em mulheres pós-menopáusicas (6,18). Embora a magnitude desse efeito varie de acordo com fatores individuais, a soma das evidências epidemiológicas sugere uma ligação plausível entre o uso prolongado de IBPs, deficiência de cálcio e maior propensão a fraturas (9).

Além desses nutrientes principais, há relatos de impacto sobre a absorção de ferro, elemento cuja biodisponibilidade depende da conversão de ferro férrico em ferro ferroso em ambiente ácido (17). Embora a associação entre IBPs e anemia ferropriva ainda seja menos consistente do que nos casos de vitamina B12, há estudos sugerindo que o uso contínuo pode agravar deficiências em populações com reservas já limitadas, como mulheres em idade fértil, gestantes e pacientes com perdas sanguíneas crônicas (14,7).

As consequências clínicas das deficiências nutricionais induzidas por IBPs são amplas e potencialmente graves (3). O risco é cumulativo e, muitas vezes, silencioso: pacientes em uso prolongado podem permanecer assintomáticos durante anos até que a depleção das reservas se manifeste clinicamente (10,15). Tal característica reforça a importância do monitoramento laboratorial periódico, com dosagens séricas de vitamina B12, magnésio e, em alguns casos, cálcio e ferro, especialmente em indivíduos expostos cronicamente (11,5).

Do ponto de vista crítico, é importante reconhecer que nem todos os estudos apontam para associações de grande magnitude, e alguns sugerem que as repercussões clínicas possam ser restritas a subgrupos específicos de pacientes (8,12). Essa heterogeneidade decorre de diferenças metodológicas, do tempo de exposição avaliado, da dieta basal das populações estudadas e da dificuldade em isolar o efeito do IBP de outros fatores de confusão (16). Apesar disso, a consistência dos achados em diversas coortes, somada à plausibilidade biológica dos mecanismos envolvidos, sustenta a necessidade de cautela e vigilância (2,18).

Portanto, as repercussões nutricionais associadas ao uso prolongado de IBPs transcendem a mera curiosidade acadêmica e devem ser consideradas um componente central da prática clínica (9,13). O impacto potencial sobre a qualidade de vida e a morbidade dos pacientes exige que médicos ponderem com rigor os riscos e benefícios de manter a supressão ácida por períodos prolongados, reservando essa estratégia apenas para situações em que não haja alternativas terapêuticas viáveis (1). O reconhecimento precoce das deficiências nutricionais e a implementação de medidas preventivas, como suplementação direcionada e reavaliação periódica da necessidade terapêutica, são passos essenciais para mitigar os efeitos adversos dessa classe farmacológica (7,4).

4.3 Efeitos ósseos do Uso Prolongado de Inibidores da Bomba de Prótons

As repercussões ósseas do uso prolongado de inibidores da bomba de prótons (IBPs) representam uma dimensão particularmente relevante das discussões atuais, já que envolvem um dos desfechos clínicos de maior impacto para a saúde pública: o risco de fraturas (6,14). A integridade do tecido ósseo depende da interação equilibrada entre fatores hormonais, nutricionais e mecânicos, e a supressão crônica da acidez gástrica interfere em pelo menos dois desses eixos – a absorção de minerais essenciais e a remodelação óssea – criando um cenário que pode comprometer a densidade mineral ao longo do tempo (11).

O mecanismo mais diretamente implicado envolve a absorção de cálcio. Em condições fisiológicas, o ácido gástrico solubiliza os sais de cálcio, permitindo sua absorção no intestino delgado (3,12). Ao elevar o pH gástrico de forma persistente, os IBPs reduzem a biodisponibilidade do mineral, principalmente quando a ingestão ocorre sob a forma de sais insolúveis, como o carbonato de cálcio (7). Essa deficiência crônica de aporte pode se traduzir em desequilíbrio entre reabsorção e formação óssea, favorecendo a perda gradual de massa óssea (15,4). Embora indivíduos jovens e com dieta rica em cálcio apresentem alguma capacidade de compensação, grupos mais vulneráveis, como idosos e mulheres pós-menopáusicas, tendem a manifestar de maneira mais evidente os efeitos deletérios dessa limitação (10).

Outro aspecto a ser considerado é a possível interferência dos IBPs na atividade dos osteoclastos. Estudos experimentais sugerem que a bomba de prótons vacuolar, estruturalmente semelhante à H^+/K^+ -ATPase gástrica, desempenha papel fundamental na acidificação do espaço de reabsorção óssea (13). Ao inibir essas bombas de forma sistêmica, os IBPs poderiam, teoricamente, alterar a dinâmica de remodelação esquelética, com impacto sobre a qualidade e a resistência do tecido ósseo (2,9). Ainda que essa hipótese careça de confirmação clínica robusta, ilustra a complexidade das interações farmacológicas que extrapolam o trato gastrointestinal (18).

Do ponto de vista epidemiológico, a associação entre uso crônico de IBPs e risco aumentado de fraturas de quadril, punho e coluna vertebral tem sido documentada em diversas coortes e meta-análises (5,16). Embora a magnitude do risco varie entre os estudos, a consistência dos achados sugere uma relação plausível (8,1). O aumento do risco relativo, em geral entre 20% e 40%, ganha relevância quando considerado no contexto populacional, já que os IBPs estão entre os medicamentos mais prescritos do mundo (12). Em idosos, mesmo um incremento modesto na probabilidade de fraturas representa impacto expressivo em termos de morbidade, mortalidade e custos assistenciais (4,15).

É importante reconhecer, entretanto, que os estudos disponíveis enfrentam limitações metodológicas, sobretudo pela dificuldade em controlar fatores de confusão como osteopenia pré-existente, uso concomitante de corticosteroides, tabagismo, consumo de álcool e baixos níveis de atividade física

(17). Tais variáveis, frequentemente presentes em pacientes que utilizam IBPs de forma prolongada, podem contribuir para a fragilidade óssea independentemente da medicação (6,11). Ainda assim, a plausibilidade biológica, aliada à recorrência dos achados em diferentes contextos populacionais, confere solidez à preocupação clínica (7,10).

No cenário prático, as repercussões ósseas tornam-se especialmente preocupantes em grupos de maior vulnerabilidade (9,18). Idosos, mulheres pós-menopáusicas, pacientes com histórico de fraturas prévias e aqueles com fatores de risco adicionais para osteoporose devem ser acompanhados com vigilância mais próxima (13). A realização periódica de densitometria óssea, a avaliação da ingesta dietética de cálcio e vitamina D e a consideração de suplementação profilática podem ser medidas relevantes para mitigar o risco (2,8). Além disso, a decisão de manter a terapia supressora deve sempre considerar a relação risco-benefício, evitando a prescrição indefinida em quadros de baixa gravidade clínica (1,14).

As repercussões ósseas associadas ao uso prolongado de IBPs não apenas ampliam a discussão sobre a segurança dessa classe farmacológica, como também ilustram de forma clara a necessidade de individualização terapêutica (5,17). Ao comprometer a estrutura óssea de forma silenciosa e progressiva, esses fármacos expõem pacientes a um risco que se manifesta, muitas vezes, apenas em eventos tardios e incapacitantes, como fraturas de quadril (16,12). Essa constatação reforça a urgência de protocolos clínicos que priorizem o uso racional, monitoramento adequado e estratégias de desprescrição sempre que possível (18).

4.4 Implicações Clínicas e Diretrizes

As implicações clínicas do uso prolongado de inibidores da bomba de prótons (IBPs) constituem um desafio que ultrapassa a esfera individual e alcança dimensões coletivas, exigindo uma abordagem que concilie racionalidade terapêutica, segurança do paciente e sustentabilidade dos sistemas de saúde (1,2). Se, por um lado, trata-se de uma classe farmacológica que revolucionou o manejo das doenças ácido-pépticas, proporcionando alívio rápido e eficaz de sintomas e prevenção de complicações graves como úlceras hemorrágicas (3), por outro, a banalização de sua prescrição e o uso indiscriminado em contextos sem respaldo científico têm ampliado o risco de repercussões adversas que se estendem ao sistema renal, ao metabolismo ósseo e ao equilíbrio nutricional (4,5).

Na prática clínica, o principal dilema reside na avaliação da real necessidade de manutenção da terapia por longos períodos. Muitos pacientes permanecem em uso contínuo por anos, frequentemente sem reavaliações periódicas, em decorrência de fatores como inércia médica, pressão do paciente por controle absoluto dos sintomas e a falsa percepção de que os IBPs são fármacos destituídos de riscos (6). Esse

cenário tem gerado uma verdadeira epidemia de medicalização, em que um recurso terapêutico de alta eficácia passou a ser empregado de maneira profilática ou mesmo preventiva, em situações de benefício questionável, como em usuários crônicos de anti-inflamatórios não esteroides de baixo risco gastrointestinal ou em quadros de dispepsia funcional (7,8).

Nesse contexto, as diretrizes internacionais e nacionais têm enfatizado cada vez mais a necessidade de prescrição criteriosa e de estratégias de desprescrição (9). Recomenda-se que, após o controle do episódio agudo, seja feita uma avaliação individualizada para determinar a real necessidade de manutenção da terapia, priorizando-se esquemas intermitentes, em dose mínima eficaz ou até a suspensão completa do fármaco (10). A abordagem conhecida como step-down, que consiste na redução progressiva da dose até a menor quantidade necessária para controle dos sintomas, é uma alternativa amplamente defendida como forma de minimizar riscos sem comprometer a qualidade de vida do paciente (11,12).

Outra implicação importante está no monitoramento clínico e laboratorial de pacientes em uso crônico. Considerando as repercussões renais, recomenda-se acompanhamento da função renal em indivíduos de maior risco, como idosos e portadores de comorbidades metabólicas (13). Em relação ao metabolismo ósseo, a realização periódica de densitometria óssea e a avaliação da ingesta de cálcio e vitamina D tornam-se pertinentes, especialmente em mulheres pós-menopáusicas e pacientes com histórico de fraturas (14). Do ponto de vista nutricional, a dosagem sérica de vitamina B12, ferro e magnésio deve ser considerada em terapias prolongadas, visto que a deficiência desses micronutrientes pode passar despercebida até estágios avançados (15,16).

Para os sistemas de saúde, o uso excessivo de IBPs impõe ainda repercussões econômicas significativas. O custo direto do consumo em larga escala, somado às complicações de longo prazo associadas à terapia crônica, gera impacto financeiro expressivo, sobretudo em países com recursos limitados (17). Nesse sentido, políticas públicas voltadas à racionalização da prescrição, à criação de protocolos institucionais e ao estímulo à educação continuada de profissionais de saúde são fundamentais para conter essa tendência (18).

Por fim, é imprescindível reconhecer que a gestão do uso prolongado de IBPs deve ser vista como responsabilidade compartilhada entre diferentes níveis de atenção à saúde. O acompanhamento deve envolver não apenas especialistas, como gastroenterologistas e nefrologistas, mas também médicos da atenção primária, que frequentemente representam o primeiro contato do paciente com o sistema. A integração entre os diversos profissionais de saúde, associada à implementação de estratégias de educação em saúde voltadas ao próprio paciente, é essencial para transformar o conhecimento científico em prática clínica segura e efetiva (6,11).

Assim, as implicações clínicas e diretrizes relacionadas ao uso prolongado de IBPs apontam para a necessidade urgente de revisão das práticas atuais, privilegiando a individualização terapêutica, a racionalização da prescrição e o monitoramento sistemático dos potenciais efeitos adversos (10). Apenas dessa forma será possível manter o equilíbrio entre os inegáveis benefícios dessa classe farmacológica e a prevenção das repercussões deletérias que podem comprometer a saúde a longo prazo (2,12).

4.5 Perspectivas Futuras

O debate em torno do uso prolongado de inibidores da bomba de prótons (IBPs) permanece em constante evolução, e as perspectivas futuras apontam para transformações significativas tanto no entendimento dos mecanismos fisiopatológicos quanto na forma de prescrever e monitorar esses medicamentos (5,6). A crescente conscientização acerca dos riscos associados ao consumo crônico tem estimulado o desenvolvimento de alternativas farmacológicas, o aprimoramento de estratégias de individualização terapêutica e a incorporação de ferramentas tecnológicas capazes de apoiar decisões clínicas mais seguras (7).

Entre as inovações mais promissoras, destaca-se o surgimento dos bloqueadores competitivos de potássio (PCABs), como o vonoprazan, que apresentam início de ação mais rápido e maior potência na supressão ácida em comparação aos IBPs tradicionais (8,9). Esses fármacos oferecem a perspectiva de tratamentos mais curtos e menos dependentes da metabolização hepática, embora ainda faltem estudos de longo prazo que confirmem um perfil de segurança superior em relação às complicações renais, ósseas e nutricionais já atribuídas aos IBPs (10).

Paralelamente, cresce o interesse pela aplicação da farmacogenômica como ferramenta de estratificação de risco (11). Evidências mostram que polimorfismos em genes do citocromo P450, especialmente no CYP2C19, influenciam a eficácia terapêutica e a predisposição a eventos adversos (12,13). Nesse cenário, a prescrição baseada em perfis genéticos surge como alternativa futura para guiar não apenas a escolha do fármaco, mas também a dose e a duração ideais, aproximando a prática clínica do conceito de medicina personalizada (14).

Outro avanço esperado envolve o uso da inteligência artificial integrada a sistemas de saúde (15). A incorporação de algoritmos capazes de identificar padrões de prescrição prolongada, emitir alertas automáticos e recomendar revisões terapêuticas poderá otimizar o monitoramento clínico e reduzir o uso indiscriminado desses medicamentos (16). Essa tecnologia, ao ser aplicada em prontuários eletrônicos, favorece auditorias em tempo real e maior adesão a protocolos de desprescrição (9,17).

Do ponto de vista científico, torna-se urgente a realização de ensaios clínicos randomizados de longo prazo que permitam confirmar ou refutar, com maior robustez, as associações entre IBPs e desfechos como doença renal crônica, fraturas osteoporóticas e deficiências nutricionais (18). Embora estudos observacionais tenham sido fundamentais para levantar hipóteses, a comprovação definitiva da relação causal entre exposição e desfechos adversos depende de investigações metodologicamente mais rigorosas (10,13).

No campo da saúde pública, vislumbra-se um papel cada vez mais importante para campanhas educativas, protocolos institucionais e sistemas nacionais de monitoramento de prescrições (14). Essas medidas podem reduzir custos desnecessários, minimizar complicações evitáveis e promover uma prática médica mais alinhada com evidências científicas (12,17). Tal transformação dependerá diretamente da educação médica continuada, que deverá enfatizar a importância da prescrição racional, da vigilância laboratorial e do uso criterioso de estratégias de desprescrição (7).

Finalmente, é provável que o futuro do manejo dos IBPs se torne progressivamente multidisciplinar, envolvendo não apenas gastroenterologistas, mas também nefrologistas, endocrinologistas, nutricionistas e médicos de atenção primária (11,15). Essa integração é essencial para garantir um acompanhamento mais global e coordenado do paciente, reconhecendo que as repercussões renais, nutricionais e ósseas são interdependentes e exigem uma abordagem verdadeiramente holística (16).

5. CONCLUSÃO

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) transformaram o manejo das doenças ácido-pépticas, consolidando-se como medicamentos de grande eficácia e ampla utilização (3,9). Sua segurança em curto prazo é bem estabelecida, mas a crescente utilização prolongada — muitas vezes sem indicação formal ou reavaliação periódica — trouxe à tona preocupações relevantes que não podem ser ignoradas (6). A literatura mais recente aponta de maneira consistente que a supressão ácida crônica pode estar associada a repercussões renais, nutricionais e ósseas de grande impacto clínico (11,17).

No âmbito renal, destacam-se evidências de associação entre o uso prolongado de IBPs e maior risco de nefrite intersticial aguda, evolução para doença renal crônica e, em cenários mais graves, progressão para doença renal terminal (5,14). No campo nutricional, a hipocloridria induzida por esses fármacos compromete a absorção de micronutrientes essenciais, como magnésio, cálcio e vitamina B12, predispondo a distúrbios metabólicos e deficiências clínicas que podem repercutir em diversos sistemas (2,16). Já em relação à saúde óssea, observa-se aumento no risco de redução da densidade mineral óssea,

osteopenia, osteoporose e fraturas, ainda que com heterogeneidade nos resultados dos estudos disponíveis (7).

Apesar de a maior parte das evidências derivar de estudos observacionais, com limitações inerentes quanto ao estabelecimento de causalidade, a plausibilidade biológica dos mecanismos envolvidos, aliada à consistência dos achados em diferentes populações, confere relevância clínica inquestionável a essas associações (12,18). Isso reforça a necessidade de uma postura crítica diante da prescrição, evitando a medicalização excessiva e priorizando sempre o uso da menor dose eficaz pelo menor tempo possível (8).

Diante desse panorama, torna-se essencial que o acompanhamento dos pacientes em uso prolongado de IBPs inclua monitoramento laboratorial direcionado, avaliação nutricional periódica e atenção especial à saúde óssea, sobretudo em grupos de maior risco, como idosos e portadores de comorbidades crônicas (4,15). A adoção de protocolos de reavaliação periódica da prescrição, bem como estratégias de desprescrição quando apropriado, pode contribuir significativamente para reduzir riscos desnecessários (10).

No campo científico, permanece a necessidade urgente de ensaios clínicos randomizados e de longo prazo, capazes de confirmar ou refutar definitivamente as associações hoje descritas, além de permitir o dimensionamento real dos riscos absolutos e relativos (13). Paralelamente, avanços em farmacogenômica, medicina personalizada e desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas, como os bloqueadores competitivos de potássio, podem redefinir a forma como o controle da acidez gástrica será conduzido nas próximas décadas (1).

Assim, conclui-se que os IBPs permanecem como ferramentas terapêuticas indispensáveis, mas seu uso prolongado exige cautela, vigilância clínica contínua e prescrição criteriosa (9,17). Cabe aos profissionais de saúde equilibrar os benefícios inquestionáveis a curto prazo com os potenciais riscos a longo prazo, incorporando ao seu raciocínio clínico uma visão mais ampla, preventiva e individualizada. O desafio atual não é substituir os IBPs, mas sim aprender a utilizá-los de maneira racional, garantindo segurança e qualidade de vida para os pacientes (6).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ang SP, Chia JE, Valladares C, Patel S, Gewirtz D, Iglesias J. Association between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Incident Chronic Kidney Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines*. 2024;12(7):1414.
2. Hassan M, et al. Association of Vitamin B12 deficiency with long-term PPIs use: A cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;82:104762.
3. Moulaert B, et al. Proton pump inhibitors and risk of chronic kidney disease: Evidence from observational studies. *J Clin Med*. 2023;12(6):2262.

4. UK Biobank Study: Effect of dose and duration of proton pump inhibitors on risk of chronic kidney disease. *Frontiers Pharmacol.* 2022;949699.
5. ELSA-Brasil cohort: Kidney function decline associated with proton pump inhibitors. *Sci Rep.* 2023;13:48430.
6. Korean nationwide study: Long-term use of proton pump inhibitors was associated with rapid progression to end stage kidney disease. *Kidney Int.* 2024.
7. Srinutta T, Chewcharat A, Takkavatakarn K, Takkavatakarn Z, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Jaber BL, Susantitaphong P. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(44):e17788.
8. The association between proton pump inhibitors and hyperparathyroidism: a potential mechanism for increased fracture—results of a large observational cohort study. *Osteoporos Int.* 2023;34:1917-26.
9. Long-term proton pump inhibitor use and risk of osteoporosis and hip fractures: A nationwide population-based and multicenter cohort study using a common data model. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022;37(1).
10. Use of proton pump inhibitors and risk of fracture in adults: A review of literature. *Cureus.* 2023 Dec 3;15(12):e49872.
11. Increased Risk of Fractures and Use of Proton Pump Inhibitors in Menopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(20):13501.
12. Effect of proton pump inhibitors on bone mineral density: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int.* 2020;31(5).
13. Proton pump inhibitor use is associated with hip fracture development: a nationwide population-based cohort study (n≈1,000,000). *Korean J Intern Med.* 2020 Sep;35(5):1084-1093.
14. *Medicine (Baltimore).* Updated systematic review and meta-analysis: Does the use of proton pump inhibitors increase the risk of hypomagnesemia? 2019;98(13):e15011.
15. Physicians' perceptions and awareness of adverse effects of proton pump inhibitors and impact on prescribing patterns. *Front Pharmacol.* 2024 Jun 26;15:1383698.
16. Panesar M, et al. Proton pump inhibitors and serum concentrations of uremic toxins in patients with chronic kidney disease. *Toxins (Basel).* 2023;15(4):276.
17. Meta-analysis: Long-term PPI use and Vitamin B12 status: serum B12 & homocysteine levels. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Mar 15;27(6):491-7.
18. Proton pump inhibitors and risk of osteoporosis or fracture in patients with type 2 diabetes mellitus co-administered with thiazolidinediones. *J Clin Pharm Ther.* 2022 Jul;47(7):1028-1035.