

Uso crônico de inibidores de bomba de prótons e deficiência de vitamina B12: Evidências e recomendações atuais



<https://doi.org/10.56238/sevened2023.006-108>

Iana Bantim Felício Calou

Doutora em Farmacologia

Professora associada da Universidade Federal do Piauí

RESUMO

Os inibidores de bombas de prótons (IBPs) estão entre os fármacos mais utilizados no mundo. Representando a primeira escolha de tratamento para vários distúrbios que afetam o sistema digestivo, esses fármacos também estão entre os mais procurados para prática de automedicação, uma vez que são isentos de prescrição. O uso massivo e prolongado dos IBPs acabou trazendo à tona reações adversas eventualmente graves e muitas vezes evitáveis caso fossem utilizados racionalmente. Uma das principais preocupações

acerca do uso crônico desses fármacos concerne à sua potencialidade em provocar, em usuários crônicos, deficiência da vitamina B12 com prejuízos que vão desde a anemia megaloblástica até distúrbios neuropsiquiátricos graves. Inúmeros estudos já abordaram o tema sem contudo chegarem à um consenso. Atualmente várias indícios relacionam positivamente o uso de IBPs com a deficiência de vitamina B12, e outros tantos demonstram a ausência de relação significativa. De uma forma geral, as evidências são consideradas fracas estando vigente a recomendação entre os prescritores de que nenhuma ação acerca da monitorização sérica ou suplementação rotineira de VB12 seja necessária em pacientes em uso crônico de inibidores de bomba de prótons.

Palavras-chave: Inibidores de bomba de prótons, Vitamina B12, SIBO.

1 INTRODUÇÃO

Desde a introdução do omeprazol no mercado farmacêutico em 1989, os inibidores de bomba de prótons (IBPs) se tornaram a base do tratamento de distúrbios relacionados à acidez gástrica, estando entre os medicamentos mais utilizados no mundo (Targownik et al., 2022). Quando confrontados com os agentes anteriormente utilizados, como antagonistas dos receptores H₂ da histamina (H₂RAs), análogos sintéticos da prostaglandina e anticolinérgicos, os IBPs demonstram ótima tolerância por parte dos pacientes, excelente segurança além de suprimirem de forma mais expressiva a secreção ácido gástrica (Strand et al, 2017), sendo a primeira escolha para o tratamento da esofagite, doença do refluxo não erosiva, úlcera péptica, prevenção de úlceras associadas a medicamentos anti-inflamatórios não esteróides, Síndrome de Zollinger-Ellison, dispepsia funcional (Lassen, 2007), além de parte integrante da terapia de erradicação do *Helicobacter pylori* (Hagiwara et al., 2015).

Há uma percepção crescente do uso indiscriminado de IBPs em todo o mundo, decorrente tanto da hiperprescrição médica quanto da automedicação, já que são medicamentos isentos de prescrição (Kelly et al., 2015; Boardman et al., 2015). No ocidente, 25% da população relata ter azia pelo menos



uma vez por mês e 5% descreve sintomas diários, explicando a grande procura por esses fármacos (Paroni et al., 2016).

À medida os IBPs se tornaram mais populares e mais utilizados, observou-se o aumento no surgimento de efeitos adversos potencialmente relacionados a eles (Elias; Targownik, 2019) com estudos os relacionando desde à doença renal crônica, fraturas ósseas, pneumonia, demência até, mais recentemente, COVID-19, embora os mecanismos e causalidades dessas relações não tenham sido apontados (Targownik et al., 2022). Dentre esses efeitos, as alterações intestinais evocadas pelo uso prolongado de IBPs como os danos na mucosa e alteração da microbiota com conseqüente impacto na absorção de nutrientes e na resposta do sistema imune de barreira e por fim na saúde geral do paciente, tem ganhando bastante atenção dos pesquisadores nos últimos anos, no entanto, as pesquisas que envolvem essa temática apresentam resultados conflitantes e pouco esclarecedores (Gómez-Escudero, 2023).

Vários estudos relacionaram positivamente a inibição da secreção de ácido gástrico com uma maior frequência da síndrome do supercrescimento bacteriano no intestino delgado (SIBO) (Fried et al., 1994; Thorens et al., 1996; Saettone et al., 2009; Zwolinska et al., 2013; Jacobs et al., 2013; Zhang et al., 2020). Um estudo realizado com 200 usuários de IBPs observou que o risco deles desenvolverem SIBO chegava a ser oito vezes maior do que entre os não usuários, observando ainda que a gravidade dos sintomas aumentava quanto maior fosse a duração do tratamento (Lombardo et al., 2010). Uma metanálise que relacionou o uso de IBPs e a ocorrência de SIBO confirmou essa associação em colônias aspiradas do duodeno e do íleo (Lo & Chan, 2013). Estes estudos sugerem que os pacientes em tratamento com IBPs podem apresentar alta prevalência de sintomas digestivos, especialmente de origem intestinal (Fujimori, 2015).

Na contramão dessas evidências, Weitsman e colaboradores (2022), através de sequenciamento e cultura de microbioma, afirmaram que o uso de IBPs não provoca hiperproliferação do *Clostridium difficile* ou aumento na incidência de SIBO. Entretanto, na análise do microbioma intestinal, os usuários de IPBs apresentaram maior abundância das famílias *Camphylobacteraceae* e *Bifidobacteriaceae* e menor número de famílias *clostridiaceae* quando comparado com não usuários, não observando qualquer diferença na diversidade alfa e beta do microbioma duodenal nem diferenças significativas a nível de filo, classe ou ordem entre os indivíduos. Uma metanálise realizada em 2020, incluindo 3192 pacientes, também não encontrou associação entre IBPs e SIBO (Shah et al., 2020).

Embora não exista um consenso entre os pesquisadores sobre o aumento da incidência de SIBO em decorrência do uso crônico de IBPs, é possível observar em todos os estudos uma alteração do microbiota no Intestino Delgado (ID) o que pode gerar conseqüências com impactos variados na saúde do usuário, a depender de fatores como estado geral de saúde, dose e duração do tratamento. Alterações



significativas na flora bacteriana do intestino delgado apresentam grande impacto no estado nutricional do hospedeiro uma vez que uma competição por nutrientes críticos se estabelece, além de provocarem alterações no metabolismo, danos à mucosa absorptiva e sintomas gastrointestinais que diminuem a ingestão alimentar do indivíduo (Zaidel & Lin, 2003;).

Mesmo que a eficiência da digestão e absorção de nutrientes, seja responsabilidade do intestino, não depende exclusivamente dele. O estômago possui um papel essencial na assimilação de nutrientes, portanto, alterações em suas características típicas, como a acidez, possivelmente interferem nesses mecanismos de absorção (Losurdo et al., 2023). Vários estudos (Graziani et al., 1995; Saltzman et al., 1994) comprovaram a importância da secreção de ácido gástrico na absorção de vitaminas e minerais. A redução do ferro, tornando mais solúvel e facilmente absorvido é dependente da acidez gástrica podendo o estômago em hipocloridria ou acloridria induzida pelos IBPs ocasionar depleção corporal de ferro com consequente anemia. A acloridria também diminui, de forma significativa, a absorção de cálcio uma vez que a ionização dos seus sais, etapa imprescindível para a absorção do mineral, requer baixo pH (Dado et al., 2017).

Dentre os nutrientes mais impactados, tanto pelo crescimento de bactérias anaeróbicas no ID, que aumenta sua utilização além de iniciarem uma competição na membrana absorptiva (Quigley et al., 2020), quanto pelo aumento do pH gástrico induzido pelos IBPs, está a vitamina B12 (VB12), também chamada de cianocobalamina. Esta vitamina depende de vários fatores para que consiga ser absorvida. Primeiramente ela deve ser liberada da matriz alimentar por meio das enzimas pépticas e do baixo pH estomacal, este mesmo pH então, favorece a ligação entre a vitamina B12 e a Haptocorrina evitando sua hidrólise pelo ácido gástrico e reduzindo sua degradação pela microbiota intestinal. No duodeno, a vitamina B12 perde a afinidade pela haptocorrina se ligando ao fator intrínseco que auxilia na absorção de B12 através da parede intestinal no íleo distal pela ligação à Cubulina, o receptor do complexo B12-IF (Guéant et al., 2022). Sendo previsível, portanto, que um estômago em acloridria, decorrente do uso prolongado IBPs, impossibilitará a extração da VB12 da matriz alimentar, tendo sua disponibilidade para absorção no Íleo diminuída (Damodharan et al., 2021). Esses aspectos teóricos são reforçados por vários estudos de base populacional já realizados (Porter et al., 2021; Dries et al., 2022).

O primeiro estudo a demonstrar a redução da absorção de VB12 em resposta ao uso de IBPs, de forma dose dependente, foi realizado em indivíduos saudáveis que receberam omeprazol por duas semanas. (Marcuard et al., 1994). Após a publicação desses dados, vários outros estudos foram publicados corroborando seus resultados. Termanini e colaboradores (1998) demonstraram o risco aumentado de deficiência de vitamina B12 devido ao uso prolongado de IBPs em um estudo prospectivo em pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison, apontando um risco 10,3 vezes maior de deficiência da vitamina entre os usuários. Uma metanálise realizada em 2015 com 4 estudos de caso



controle e um estudo observacional englobando, no total, 4.254 casos e 19.228 controles, também encontrou associação positiva entre o uso crônico de IBPs e o risco de desenvolvimento de deficiência de vitamina B12 (Jung et al., 2015).

Lan et al (2013) em um estudo de caso – controle comparando 25.956 pacientes com deficiência de vitamina B12 com 184.199 pacientes sem essa deficiência encontraram associação positiva entre o uso de IBPs e a hipovitaminose. Recentemente, um estudo de coorte apontou que o risco de desenvolver deficiência de VB12 é 50% maior entre os pacientes em uso de IBPs, mostrando ainda uma diferença significativa, por meio do t-test, entre os níveis da vitamina antes e após o tratamento com duração de dois anos (Mumtaz et al., 2022). Mesmo a utilização dos IPBs por períodos relativamente curtos, de seis meses, pode causar manifestações clínicas de deficiência de Vitamina B12, via estresse oxidativo, incluindo neurotoxicidade e declínio cognitivo (Dries et al., 2022).

O aparente carácter irrefutável dos dados acima não encontra suporte na prática, sendo contestado por vários estudos. A começar pela hipovitaminose de B12 ser encontrada em apenas 3,2% dos adultos em uso crônico de IBPs (Evatt et al., 2010). Um estudo realizado com 200 pacientes observou que 12 meses de utilização de IBPs não suscitaram quaisquer alterações nos níveis séricos de cianocobalamina e homocisteína (Qorraj-Bytyqi et al., 2018). Den Elzen e colaboradores (2008), compararam, em indivíduos idosos, os níveis séricos de vitamina B12 e homocisteína além do volume corpuscular médio entre 125 usuários de IBPs por mais de 3 anos com 125 indivíduos não usuários, não encontrando qualquer diferença significativa nos parâmetros entre os grupos.

Dois estudos que merecem destaque (SOPRANO e LOTUS), por englobarem usuários de IBPs de longos períodos de tempo (5-12 anos,) tiveram seus dados sintetizados, não tendo sido encontrada diferença significativa nos níveis séricos de vitamina B12 entre os usuários crônicos e não usuários dos IBPs (Attwood et al., 2015). Reforçando esses resultados, estudo transversal incluindo 25.953 indivíduos, analisando os mesmos parâmetros, também não encontrou qualquer diferença estatisticamente relevante entre os grupos, longe disso, os pesquisadores observaram níveis mais altos de vitamina B12 entre os usuários de IBPs, embora este dado não tenha apresentado relevância estatística (Lerman et al., 2022).

Diferenças básicas entre usuários e não usuários de IBPs tornam um desafio estudar potenciais efeitos adversos desses fármacos de forma retrospectiva. Por essa razão, a despeito de um grande número de estudos, a qualidade geral da evidência para os efeitos adversos dos IBPs varia de baixa à muito baixo. Tantos resultados conflitantes de validade questionável, tratando de uma das classes de fármacos mais utilizadas do mundo vem estimulando revisões e recomendações clínicas realizadas por especialistas visando o uso racional desses agentes afim de se evitar, ao máximo, o surgimento de efeitos adversos ou mesmo a utilização descabida ou desnecessária dos mesmos (Freedberg et al., 2017).



Mesmo não havendo evidências suficientes que possibilitem recomendar estratégias específicas para atenuação dos efeitos adversos dos IBPs, a Associação Americana de Gastroenterologia publicou recomendações clínicas para boas práticas de uso dos IBPs que tem sido reconhecidas e implementadas em várias partes do mundo (Ladera et al., 2020; SNS, 2017; Bhatia et al., 2019, AGRJ, 2022). As atualizações trazem 10 recomendações, abordando inclusive as condutas a serem tomadas com relação aos possíveis efeitos desses medicamentos sobre o intestino delgado e a absorção de VB12. De forma sucinta, recomenda-se: O paciente em uso crônico de IBPs não deve tomar probióticos regularmente a fim de evitar infecções (recomendação 7); Usuários crônicos de IBPs não devem aumentar rotineiramente a ingestão de cálcio, vitamina B12 ou magnésio além da Dose Diária Recomendada (recomendação 8) por fim; É descabido o rastreamento e monitoramento rotineiro dos níveis de vitamina B12 em usuários crônicos de IBPs (recomendação 9) (Freedberg et al., 2017). Em 2022 nova atualização foi publicada dando maior destaque ao manejo da desprescrição dessa classe de medicamentos (Targownik et al, 2022).

Quando os IBs são prescritos adequadamente, seus benefícios provavelmente superam seus riscos. Não obstante sua prescrição inadequada transforma riscos modestos em importantes uma vez que não há benefício potencial (Vaezi et al., 2017). Apesar da quantidade massiva de estudos relacionando o uso crônico de inibidores de bomba de prótons à deficiência de vitamina B12, as evidências são consideradas insuficientes pelos comitês médicos competentes que não recomendam a suplementação de rotina de vitamina B12 para usuários de IBPs.

Estudos prospectivos mais longos, com monitorização cuidadosa da absorção e dos níveis séricos de VB12 são extremamente necessários para dirimir os questionamentos que envolvem o tema, esclarecendo se possíveis alterações séricas acontecem de fato e se são clinicamente relevantes.



REFERÊNCIAS

AGRJ. Inibidores da bomba de prótons: 10 orientações sobre a suspensão do uso. 17 JUN 2022. LINK:<https://socgastro.org.br/novo/2022/06/inibidores-da-bomba-de-protons-10-orientacoes-sobre-a-suspensao-do-uso/>

Attwood SE, Ell C, Galmiche JP, Fiocca R, Hatlebakk JG, Hasselgren B, Långström G, Jahreskog M, Eklund S, Lind T, Lundell L. Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Jun;41(11):1162-74. doi: 10.1111/apt.13194. Epub 2015 Apr 10. PMID: 25858519.

Boardman HF, Delaney BC, Haag S. 2015. Partnership in optimizing management of reflux symptoms: a treatment algorithm for over-the-counter proton-pump inhibitors. *Curr Med Res Opin* 31:1309–1318. <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2015.1047745>.

Bhatia S, Shukla A, Johnson D, Thatte U, Lawate P, Babu S, Rathi P, Khanna S, Sandeep MS, Rai V, Parchure N, Agrawal V. An Expert Review and Recommendations on the Rational Use of Proton Pump Inhibitors: Indian Perspective. *J Assoc Physicians India*. 2019 Apr;67(4):88-96. PMID: 31309811.

Cotter PE, O’Keeffe ST. Use of proton pump inhibitors is not associated with Vitamin B12 deficiency and in older hospital patients: A case control study, *European Geriatric Medicine*, Volume 2, Issue 4, 2011, Pages 253-255, ISSN 1878-7649, <https://doi.org/10.1016/j.eurger.2011.02.007>.

Dado DN, Loesch EB, Jaganathan SP. A Case of Severe Iron Deficiency Anemia Associated with Long-Term Proton Pump Inhibitor Use. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2017 Jan 21;84:1-3. doi: 10.1016/j.curtheres.2017.01.003. PMID: 28761572; PMCID: PMC5522969.

Damodharan S, Raj GM, Sakthibalan M, Dakshinamoorthy K, Muraliswaran P. Effect of long-term acid suppression therapy with proton pump inhibitors or H₂ receptor blockers on serum vitamin B₁₂ levels in elderly population. *Ir J Med Sci*. 2021 Aug;190(3):1213-1217. doi: 10.1007/s11845-020-02399-w. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33085017.

Den Elzen, Wendy & Groeneveld, Y & de Ruijter, Wouter & Souverijn, J & Le Cessie, Saskia & Assendelft, Willem & Gussekloo, Jacobijn. (2008). Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 27. 491-7. 10.1111/j.1365-2036.2008.03601.x.

Dries LS, Haefliger R, Seibert BS, de Lima AG, Cardoso CO, Perassolo MS. Cognition, oxidative stress and vitamin B12 levels evaluation on patients under long-term omeprazole use. *J Pharm Pharmacol*. 2022 Apr 20;74(4):547-555. doi: 10.1093/jpp/rgab001. PMID: 33793790.

Elias E, Targownik LE. The clinician’s guide to proton pump inhibitor related adverse events. *Drugs* 2019; 79:715–731.

Evatt ML, Terry PD, Ziegler TR, Oakley GP. Association between vitamin B 12 -containing supplement consumption and prevalence of biochemically defined B 12 deficiency in adults in NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey). *Public Health Nutr*. 2010;13:25-31.

Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological



Association. *Gastroenterology*. 2017 Mar;152(4):706-715. doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.031. PMID: 28257716.

Fried M, H. Siegrist, F. Froehlich, *et al.* Duodenal bacterial overgrowth during treatment in outpatients with omeprazole. *Gut*, 35 (1994), pp. 23-26

Fujimori, S. What are the effects of proton pump inhibitors on the small intestine?. *World J Gastroenterol*, 21 (2015), pp. 6817-6819.

Guéant JL, Guéant-Rodriguez RM, Alpers DH. Vitamin B12 absorption and malabsorption. *Vitam Horm*. 2022;119:241-274. doi: 10.1016/bs.vh.2022.01.016. Epub 2022 Mar 1. PMID: 35337622.

Gómez-Escudero O. Drug-Related Enteropathy [Internet]. *Benign Anorectal Disorders - An Update*. IntechOpen; 2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.103734>

Graziani, G.; Como, G.; Badalamenti, S.; Finazzi, S.; Malesci, A.; Gallieni, M.; Brancaccio, D.; Ponticelli, C. Effect of gastric acid secretion on intestinal phosphate and calcium absorption in normal subjects. *Nephrol. Dial. Transplant*. 1995, 10, 1376–1380.

Hagiwara T, Mukaisho K, Nakayama T, Hattori T, Sugihara H. Proton pump inhibitors and helicobacter pylori-associated pathogenesis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(4):1315-9. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.4.1315. PMID: 25743791

Jacobs C, E. Coss Adame, A. Attaluri, *et al.* Dysmotility and proton pump inhibitor use are independent risk factors for small intestinal bacterial and/or fungal overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*, 37 (2013), pp. 1103-1111

Jung SB, Nagaraja V, Kapur A, Eslick GD. Association between vitamin B12 deficiency and long-term use of acid-lowering agents: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J*. 2015 Apr;45(4):409-16. doi: 10.1111/imj.12697. PMID: 25583062.

Kelly OB, Dillane C, Patchett SE, Harewood GC, Murray FE. 2015. The inappropriate prescription of oral proton pump inhibitors in the hospital setting: a prospective cross-sectional study. *Dig Dis Sci* 60:2280–2286. <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-015-3642-8>. 23.

Ladera, G.M. & Labari, M.E. & Pascual, J.N.. (2020). Actualización en la prescripción de inhibidores de la bomba de protones. Qué hacer y qué no hacer. *Medicina de Familia. SEMERGEN*. 47. 10.1016/j.semerg.2020.09.011.

Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA*. 2013 Dec 11;310(22):2435-42. doi: 10.1001/jama.2013.280490. PMID: 24327038.

Lassen AT. Acid-related disorders and use of antisecretory medication. *Dan Med Bull*. 2007;54:18–30
Lerman TT, Cohen E, Sochat T, Goldberg E, Goldberg I, Krause I. Proton pump inhibitor use and its effect on vitamin B12 and homocysteine levels among men and women: A large cross-sectional study. *Am J Med Sci*. 2022 Dec;364(6):746-751. doi: 10.1016/j.amjms.2022.07.006. Epub 2022 Jul 24.

Lo, WK, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: A meta-analysis. *Clin Gastroentero IHepatol*, 11 (2013), pp. 483-490



Lombardo L, Foti M, Ruggia O, Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jun;8(6):504-8. doi: 10.1016/j.cgh.2009.12.022. Epub 2010 Jan 6. PMID: 20060064.

Losurdo, G.; Caccavo, N.L.B.; Indellicati, G.; Celiberto, F.; Ierardi, E.; Barone, M.; Di Leo, A. Effect of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use on Blood Vitamins and Minerals: A Primary Care Setting Study. *J. Clin. Med*. 2023, 12, 2910. <https://doi.org/10.3390/jcm12082910>.

Marcuard S.P., Albernaz L., Khazanie P.G. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12) *Ann. Intern. Med*. 1994;120:211–215. doi: 10.7326/0003-4819-120-3-199402010-00006.

Mumtaz H, Ghafoor B, Saghir H, Tariq M, Dahar K, Ali SH, Waheed ST, Syed AA. Association of Vitamin B12 deficiency with long-term PPIs use: A cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 Sep 26;82:104762. doi: 10.1016/j.amsu.2022.104762. PMID: 36268318; PMCID: PMC9577826.

Paroni Sterbini F, Palladini A, Masucci L, Cannistraci CV, Pastorino R, Ianiro G, Bugli F, Martini C, Ricciardi W, Gasbarrini A, Sanguinetti M, Cammarota G, Posteraro B. Effects of Proton Pump Inhibitors on the Gastric Mucosa-Associated Microbiota in Dyspeptic Patients. *Appl Environ Microbiol*. 2016 Oct 27;82(22):6633-6644. doi: 10.1128/AEM.01437-16. PMID: 27590821; PMCID: PMC5086557.

Porter K.M., Hoey L., Hughes C.F., et al. Associations of atrophic gastritis and proton-pump inhibitor drug use with vitamin B-12 status, and the impact of fortified foods, in older adults. *Am. J. Clin. Nutr*. 2021 Oct 4;114(4):1286–1294. doi: 10.1093/ajcn/nqab193. PMID: 34134144; PMCID: PMC8488868.

Qorraj-Bytyqi H, Hoxha R, Sadiku S, Bajraktari IH, Sopjani M, Thaçi K, Thaçi S, Bahtiri E. Proton Pump Inhibitors Intake and Iron and Vitamin B12 Status: A Prospective Comparative Study with a Follow up of 12 Months. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018 Mar 12;6(3):442-446. doi: 10.3889/oamjms.

Quigley E.M., Murray J.A., Pimentel M. AGA Clinical Practice Update on Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Expert Review. *Gastroenterology*. 2020;159:1526–1532. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.090a.22

Saettone S, L. Broglia, P. Occhipinti. Prevalence of small bowel intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in chronic proton pump inhibitors users: A pilot case-control study. *Dig Liver Dis*, 41 (2009), pp. S142
Saltzman, J.R.; Kemp, J.A.; Golner, B.B.; Pedrosa, M.C.; Dallal, G.E.; Russell, R.M. Effect of hypochlorhydria due to omeprazole treatment or atrophic gastritis on protein-bound vitamin B12 absorption. *J. Am. Coll. Nutr*. 1994, 13, 584–591.

Shah A, Talley NJ, Jones M, Kendall BJ, Koloski N, Walker MM, Morrison M, Holtmann GJ. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Am J Gastroenterol*. 2020 Feb;115(2):190-201. doi: 10.14309/ajg.0000000000000504. PMID: 31913194.

SNS.Boletim/Recomendação Da CFT. Inibidores de bomba de prótons N 3, 2019.

Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver*. 2017 Jan 15;11(1):27-37. doi: 10.5009/gnl15502. PMID: 27840364; PMCID: PMC5221858.



Targownik LE, Fisher DA, Saini SD. AGA Clinical Practice Update on De-Prescribing of Proton Pump Inhibitors: Expert Review. *Gastroenterology*. 2022 Apr;162(4):1334-1342. doi: 10.1053/j.gastro.2021.12.247. Epub 2022 Feb 17. PMID: 35183361.

Termanini B., Gibril F., Sutliff V.E., Yu F., Venzon D.J., Jensen R.T. Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B12 levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Am. J. Med.* 1998;104:422. doi: 10.1016/S0002-9343(98)00087.

Thorens S, F. Froehlich, W. Schwizer, *et al.* Bacterial overgrowth during treatment with omeprazole compared with cimetidine: A prospective randomized double blind study. *Gut*, 39 (1996), pp. 54-59.
Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology* 2017; 153:35–48.

Weitsman S, Celly S, Leite G, Mathur R, Sedighi R, Barlow GM, Morales W, Sanchez M, Parodi G, Villanueva-Millan MJ, Rezaie A, Pimentel M. Effects of Proton Pump Inhibitors on the Small Bowel and Stool Microbiomes. *Dig Dis Sci*. 2022 Jan;67(1):224-232. doi: 10.1007/s10620-021-06857-y. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33534012.

Zaidel O, and Lin HC. Uninvited Guests: The Impact of Small Intestinal Bacterial Overgrowth on Nutritional Status. *NUTRITION ISSUES IN GASTROENTEROLOGY, SERIES #7. PRACTICAL GASTROENTEROLOGY • JULY 2003*

Zhang R, Li Y, Ma JX, Tang S, Li CM, Wan J. [The effects of continuous proton pump inhibitor therapy on small intestinal bacterial overgrowth in elderly]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2020 Sep 1;59(9):706-710. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112138-20191218-00823. PMID: 32838502.

Zwolinska M Weislo, M. Przybylska Felus, A. Piateck Guziewicz, *et al.* Small Intestinal bacterial overgrowth and gastrointestinal symptoms in celiac disease patients receiving proton pump inhibitors. *UEG Journal*, 1 (2013), pp. A579