

# INCIDÊNCIA DE ANEMIA E USO DE OMEPRAZOL EM PACIENTES ATENDIDOS EM UM PSF NO MUNICÍPIO DE PARAGUAÇU - MG

Tuani Alves de Oliveira<sup>1</sup>

Érika Aparecida de Azevedo Pereira<sup>2</sup>

## RESUMO

As anemias nutricionais constituem um sério problema de Saúde Pública no mundo contemporâneo, atingindo todas as faixas etárias, incluindo adultos e idosos. O impacto das anemias e da deficiência de ferro deve ser avaliado não somente pela magnitude numérica em termos epidemiológicos, mas também pelas implicações clínicas ocasionadas na saúde dos indivíduos afetados. O ferro está envolvido no transporte de oxigênio, na síntese de DNA e no metabolismo energético. A anemia pode decorrer de vários fatores, com destaque para as condições como hemorragias, anormalidades genéticas, doenças crônicas e o mais comum, toxicidade por fármacos, em especial o Omeprazol. O Omeprazol é o primeiro medicamento destinado a bloquear o passo final no processo de secreção de ácido clorídrico no interior da célula parietal. O objetivo deste estudo foi o de conhecer a incidência de anemia em pacientes que utilizam o Omeprazol. Do total de 260 pacientes atendidos no PSF num período de 13 dias, foram selecionados os prontuários dos que faziam uso de Omeprazol, sendo excluídos aqueles que não utilizavam o medicamento. Destes selecionados, foi avaliada a presença de anemia, de acordo com exames bioquímicos afixados no seu prontuário. Para avaliação da anemia foram utilizados os parâmetros bioquímicos, determinados pela OMS e por Mahan. Foram encontrados entre os 260 pacientes atendidos, 68 que atendiam aos critérios de inclusão, e dentre os 68, 24 pacientes haviam algum tipo de alteração no hemograma, enquanto que os 44 pacientes restantes não tiveram seus exames alterados.

Palavras-chave: Anemia. Omeprazol. PSF.

---

<sup>1</sup> Graduanda do curso de Nutrição do Centro Universitário do Sul de Minas – UNIS MG. E-mail: [tuanioliveira\\_nutricao@hotmail.com](mailto:tuanioliveira_nutricao@hotmail.com)

<sup>2</sup> Professora do curso de Nutrição do Centro Universitário do Sul de Minas – UNIS MG. E-mail: [nutricao@unis.edu.br](mailto:nutricao@unis.edu.br)

## 1. INTRODUÇÃO

A anemia é caracterizada por uma insuficiência no tamanho ou no número de hemácias ou na quantidade de hemoglobina restringindo dessa forma a troca de oxigênio e dióxido de carbono entre o sangue e as células dos tecidos. A maior parte das anemias é causada pela carência de nutrientes necessários para a formação normal dos eritrócitos, e os principais e maiores responsáveis são: o ferro, a vitamina B12, e ácido fólico<sup>1</sup>. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>2</sup>, a anemia é definida como um estado em que a concentração da hemoglobina do sangue é anormalmente baixa em consequência da carência de um ou mais nutrientes essenciais mesmo que não se saiba a origem dessa carência.

Stopler<sup>3</sup> descreve que são vários os fatores que contribuem para o desenvolvimento da anemia, com destaque para as condições como hemorragias, anormalidades genéticas, doenças crônicas e o mais comum, toxicidade por fármacos, em especial o Omeprazol.

O Omeprazol é responsável por bloquear a secreção ácida do estômago. Sua eficácia se dá no tratamento de úlcera péptica, esofagite de refluxo, e a síndrome de Zollinger-Ellison. Embora a experiência clínica com Omeprazol seja ainda limitada, muitos estudos controlados estabeleceram a segurança a curto prazo desta droga<sup>4</sup>.

De acordo com Madanick<sup>5</sup>, o Omeprazol causa diminuição da absorção de ferro, devido à redução da acidez gástrica. A dissociação de sais de ferro oriundos da alimentação, bem como a conversão do íon férrico para ferroso para melhor absorção, é dependente do ácido clorídrico presente no estômago, este diminuído pela ação do Omeprazol. A utilização à longo prazo da droga pode causar diminuição da absorção de ferro orgânico e não orgânico nos pacientes submetidos a tal tratamento. Este efeito, porém, é pequeno e ainda permanece obscuro.

A absorção da vitamina B12 também é prejudicada pela falta de acidez gástrica. O ácido presente no estômago auxilia na absorção da cianocobalamina ligada às proteínas de dieta, assim, não ocorre tal processo se o pH gástrico não estiver ácido<sup>6,7</sup>.

Devido ao uso indiscriminado de medicamentos, em especial o Omeprazol, têm-se a necessidade de avaliar os riscos que os mesmos podem ocasionar aos

pacientes, a fim de abordá-los e instruí-los quanto aos benefícios e prejuízos que tal medicamento acarreta à saúde.

Sendo assim o presente trabalho teve o objetivo de avaliar a incidência de anemia em pacientes atendidos em um PSF do município de Paraguaçu, que utilizavam o medicamento Omeprazol, a fim de conhecer a prevalência de anemia associada ao uso do medicamento.

## **2. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 Anemia e uso de Omeprazol**

Os inibidores de bombas de prótons (IBP's) têm a finalidade de bloquear a secreção ácida do estômago. Isso acontece devido a ocorrência de ligações covalentes específicas entre os IBP's e a enzima H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase ou bombas de prótons presentes nas células parietais do estômago<sup>8</sup>. Essa enzima age na última etapa do processo de secreção ácida<sup>9</sup>, portanto, quando há inibição da mesma, por ligação de um inibidor, como os IBP's, a produção de ácido é bloqueada<sup>8</sup>.

Existem duas classes de inibidores de bombas de prótons: competitivos e covalentes. Apenas os covalentes são empregados clinicamente para o tratamento de distúrbios de secreção ácida<sup>9</sup>. Eles consistem nos substitutos do benzimidazol: omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol e pantoprazol, pró-drogas que são acionadas por alterações em sua estrutura, logo, cumprem seu efeito de inibição das bombas de prótons<sup>10</sup>. Os IBP's covalentes tem a função de se unir irreversivelmente à enzima H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase, fazendo com que esta seja bloqueada, não podendo produzir a secreção ácida, até que novas enzimas sejam sintetizadas<sup>11</sup>.

Um dos nutrientes prejudicados na absorção sem o conteúdo gástrico ácido é o ferro. O ferro é um metal bivalente disponível em diversas formas nos alimentos. O ferro heme é independente da composição das refeições para sua absorção, e não é afetado por fatores e/ou inibidores da alimentação<sup>12,13</sup>. Ao contrário, para que o ferro não-heme seja absorvido, tem que se levar em consideração muitos fatores relacionados à dieta e

ao indivíduo. A manutenção do ferro na forma ferrosa ( $\text{Fe}^{2+}$ ) derivada da solubilização dos sais de ferro é condicionada pelo ácido clorídrico presente nas secreções gástricas. Existem compostos que podem reduzir o ferro férrico a ferro ferroso, como o ácido ascórbico, que está presente no lúmen intestinal no momento em que o ferro não-heme é absorvido. Pacientes com acloridria estão sujeitos à anemia ferropriva por conta de uma incapacidade de absorção do ferro não-heme dos alimentos. Em indivíduos com estoques adequados de ferro, ocorre absorção de 5 – 10% do ferro vindo da alimentação<sup>13</sup>.

Segundo Stewart<sup>14</sup>, mesmo com uso prolongado, estudos clínicos não conseguiram associar o uso de omeprazol com a deficiência de ferro, apesar de o medicamento produzir um profundo estado de hipocloridria. Este pode ser em parte devido à compensação pelo ferro heme da dieta, que permite absorção, independente da acidez, das pequenas quantidades necessárias para a homeostase nos indivíduos ferro-repletos.

Bezwoda<sup>15</sup> descreve que o ferro não-heme necessita de um baixo pH gástrico para converter-se em ferro ferroso bivalente solúvel para absorção no duodeno. Logo, não ocorre absorção sem tal conversão. Sendo assim, estados de hipocloridria afetam predominantemente a absorção do ferro não-heme.

A hipocloridria também afeta a absorção de vitamina B12. No estado fisiológico normal, o ácido gástrico facilita a liberação de cianocobalamina ligada às proteínas da dieta, e vários estudos demonstraram ligação entre o uso a longo prazo de inibidores da bomba de prótons e diminuição da absorção de cianocobalamina<sup>6</sup>. Esse mecanismo acontece quando o alimento de origem animal chega ao estômago e entra em contato com os ácidos estomacais (ácido clorídrico e pepsina). Nesse momento acontece a liberação da cianocobalamina e a estimulação do fator intrínseco, fazendo com que vários outros mecanismos sejam ativados, absorvendo assim a vitamina B12<sup>7</sup>.

## **2.2 Omeprazol e sua indicação**

O Omeprazol é o primeiro medicamento destinado a bloquear o passo final no

processo de secreção de ácido clorídrico no interior da célula parietal<sup>4</sup>. Os IBP's, de modo geral, podem reduzir em até 95% a produção diária de ácido gástrico<sup>16,17</sup>.

Segundo Wannmacher<sup>17</sup>, estes fármacos são eficazes no tratamento de manifestações e complicações de doença péptica e doença do refluxo gastrointestinal. Ainda na doença péptica têm a capacidade de aliviar a dor, promover a cicatrização da lesão e previne recidivas.

O mesmo autor ainda menciona que sua funcionalidade é boa em pacientes com hipergastrinemia, síndrome de Zollinger-Ellison, úlceras pépticas duodenais e no tratamento à longo prazo de Esôfago de Barrett. Existem controvérsias, mas há uma melhora provável no tratamento de dispepsia que se manifesta com pirose e regurgitação. Todavia, não foi comprovada a eficiência para o tratamento e prevenção secundária de sangramento digestivo alto e em prevenção primária de sangramento digestivo alto por úlcera de estresse. Mas mesmo assim esse medicamento tem sido intensamente prescrito pelo mundo clínico como um advento para o tratamento de doenças gástricas e duodenais, o problema é o seu uso indiscriminado e excessivo.

### **2.3 Efeitos adversos do uso de Omeprazol**

Os efeitos adversos advindos dos IBP's, segundo Al-Sohaily<sup>18</sup>, são contidos e passageiros, sendo, na maioria dos casos, bem tolerados. No entanto, aproximadamente 10% dos pacientes apresentam complicações devido ao uso, como cefaleia, diarreia, distúrbios gastrintestinais, constipação e flatulência. Podem ocorrer também efeitos adversos raros, porém importantes, como nefrite aguda intersticial, hiponatremia, hipopotassemia, hipomagnesemia, pancreatite e síndrome de Stevens-Johnson.

Ainda segundo o autor, existe uma preocupação relacionada à segurança do uso contínuo de IBP, visto que, sua utilização à longo prazo para controlar a acidez gástrica na doença péptica, poderá levar à uma intensa supressão ácida, aumentando a secreção de gastrina, e posteriormente, causando uma hipergastrinemia.

Naunton<sup>19</sup> aponta ainda câncer gástrico e enterites bacterianas como efeito adverso por uso contínuo de IBP. Deficiências de minerais e vitamina B12 são descritas por Yang<sup>20</sup>. Todos esses efeitos, portanto, requerem atenção especial.

Apesar de evidências que falam à favor do uso contínuo de IBP, é importante que farmacêuticos e médicos acompanhem os pacientes que utilizam os IBP's e quaisquer interações devem ser documentadas junto à ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) ou à gerência de risco hospitalar. É também essencial informar aos usuários do medicamento sobre os efeitos adversos que o uso contínuo dele pode acarretar<sup>21</sup>.

Sharma<sup>22</sup> sugeriu em sua pesquisa, que a hipocloridria profunda induzida por Omeprazol pode prejudicar a absorção do ferro não-heme em indivíduos ferro-deficientes. Indica-se um estudo mais aprofundado à respeito, em um ensaio clínico bem desenhado, com um número maior de pacientes para obtenção de resultados fidedignos.

De acordo com Khatib<sup>23</sup>, a função do Omeprazol de causar uma profunda inibição prolongada da secreção de ácido gástrico, pode estar relacionada com a interferência de absorção de certos nutrientes cuja biodisponibilidade depende do baixo pH gástrico. No entanto, apesar de o fármaco citado estar na lista dos que acarretam efeitos adversos em relação à anemia, uma extensa pesquisa bibliográfica não identifica eventuais casos de anemia ferropriva por IBP.

### **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

Trata-se de um estudo transversal quantitativo, usando a metodologia de comparação, em que se fez identificação e quantificação da incidência de anemia em pacientes de ambos os sexos, em idade adulta, n= 44 (média de 43 anos) e idosa, n= 24 (média de 69 anos) que foram atendidos em uma unidade básica de saúde – PSF do município de Paraguaçu - MG.

A coleta dos dados foi realizada no período de 18 de Setembro a 04 de Outubro de 2013. A pesquisa foi realizada em quatro momentos. 1) Seleção de todos

os prontuários dos pacientes atendidos no referido PSF. 2) Seleção dos prontuários daqueles que faziam uso do Omeprazol. 3) Exclusão dos que não possuíam hemograma realizado em pelo menos três meses anteriores a data de coleta dos dados. 4) Análise do hemograma com o intuito de verificar alterações hematológicas.

No período de 13 dias, foram avaliados prontuários de 260 pacientes. Também foi utilizado como critério de exclusão causas óbvias de perda de sangue, como sangramento gastrointestinal, hemorragia uterina disfuncional, fluxo menstrual atípico, hemoglobinopatias hereditárias, epistaxe, malignidade do trato gastrointestinal, evidência de sangue oculto nas fezes, doenças hemolíticas, ou fatores que poderiam interferir no resultado dos exames, como deficiência de vitamina B12 ou folato, gravidez.

A avaliação da incidência de anemia foi realizada através da comparação dos valores encontrados com os valores de referência de hemogramas, utilizando como parâmetros os valores de hemoglobina (Hg), hemácia (Hm) e hematócrito (Ht). Tomou-se como valores de referência os determinados pela OMS (1975) e Mahan et al. (2010).

Os dados foram analisados em planilha do Excel, versão 2010 para análise percentual.

#### **4. RESULTADOS**

Do total de 260 pacientes atendidos no referido PSF, houve 68 indivíduos que atenderam aos critérios de inclusão, e 192 foram excluídos por não estarem dentro dos critérios para a avaliação. Dos 68 indivíduos avaliados, 27 eram do sexo masculino (39,71%), e 41 do sexo feminino (60,29%). Com relação à idade dos participantes da pesquisa, 44 eram adultos (abaixo de 60 anos), com uma média de 43 anos, e 24 eram idosos (acima de 60 anos), com uma média de 69 anos. A tabela 1 demonstra as características pessoais dos participantes.

Tabela 1. Características pessoais da população estudada.

<b>Gênero</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>
Masculino	27	39,71%
Feminino	41	60,29%
Total	68	100%
<b>Idade</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>
Adultos	44	64,71%
Idosos	24	35,29%
Total	68	100%

Do total de 68 pacientes, vinte e quatro tiveram algum tipo de alteração no hemograma, o que corresponde a 35,29% da população estudada. E quarenta e quatro (64,71%) estavam dentro do padrão da normalidade. Entre os vinte e quatro que tiveram alterações hematológicas, 17 eram adultos e 7 eram idosos, conforme demonstrado na tabela 2.

Tabela 2. Alteração no hemograma da população estudada.

<b>População</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>
Com alteração hematológica	24	35,29%
Sem alteração hematológica	44	64,71%
Total	68	100%
<b>Idade da população com alteração</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>
Adultos	17	70,83%
Idosos	7	29,16%
Total	24	100%

A tabela 3 revela o número de alterações verificadas no hemograma.



Tabela 3. Presença de alterações hematológicas na população estudada.

Dados hematológicos	Nº de alteração	% de alteração
Hemoglobina	01	4%
Hemácia	04	17%
Hematócrito	04	17%
Hemoglobina e Hemácia	02	8%
Hemoglobina e Hematócrito	01	4%
Hemácia e Hematócrito	03	12%
Hemoglobina, Hemácia e Hematócrito	09	38%
Total	24	100%

No parâmetro Hg, Hm e Ht, onde foi encontrado um maior número de alterações hematológicas (9) correspondendo a 38% da população estudada, um participante (11,11%) era idoso, e oito (88,88%) eram adultos.

## 5. DISCUSSÃO

A diminuição da hemoglobina encontrada em 4% da população estudada, contrastou com os resultados obtidos por Sarzynski<sup>6</sup> em seu estudo, onde 21,4% apresentou déficit de hemoglobina. A redução de hematócrito encontrada em 17% dos indivíduos no presente estudo não corroborou com o mesmo estudo de Sarzynski<sup>6</sup>, onde encontrou 100% da amostra com alteração no hematócrito. Foi encontrado por Sarzynski<sup>6</sup>, 20% de indivíduos com alteração em hemoglobina e/ou hematócrito, contrastando com os 4% encontrados na atual pesquisa.

A maior parte da população estudada (38%) apresentou alterações simultâneas em Hg, Hm e Ht, contrastando com a pesquisa realizada por Sarzynski<sup>6</sup>, que encontrou alteração em todos os pacientes participantes.

Com relação à idade, foi encontrada neste estudo uma maior prevalência de alterações hematológicas em adultos, do que em idosos, refutando ao exposto por

Gaskell<sup>24</sup>, que relata que idosos apresentam níveis hematológicos diminuídos, devido ao envelhecimento.

Koop e Bachem<sup>25</sup> chegaram a conclusão após sua pesquisa, de que é improvável que ocorra uma má absorção de ferro significativa nos primeiros anos de tratamento com Omeprazol.

Discordando do resultado exposto por Koop e Bachem<sup>25</sup>, Khatib<sup>23</sup> relatou um estudo de caso onde o paciente, que consumia uma dieta normal, foi submetido a um tratamento para refluxo com 40mg de Omeprazol, sendo diagnosticado depois de 3 anos de uso, anemia ferropriva. Dois meses após descontinuar o uso com tal medicamento, o paciente teve uma melhora da anemia, e após 4 meses sem a utilização do medicamento seus níveis de ferritina voltaram ao normal. Durante este período o paciente seguiu sua dieta habitual e não tomou quaisquer suplementos de ferro. Foi sugerida que a supressão ácida induzida pelo Omeprazol durante 3 anos causou anemia.

Em seu artigo de revisão, Koop<sup>26</sup> sugeriu que pacientes com longos períodos de inibição de secreção ácida podem desenvolver aumento da deficiência de ferro ao longo prazo.

Butt<sup>4</sup> relatou o primeiro caso de uma reação adversa grave de curto prazo com o uso de Omeprazol: anemia hemolítica. O paciente apresentou fraqueza, letargia e falta de ar após 2 dias de uso de Omeprazol. Duas semanas após o início do tratamento, seu hematócrito diminuiu 44,1% para 20,4%, corroborando com o presente estudo, que também encontrou diminuição no hematócrito. Depois que ela suspendeu o Omeprazol, a hemoglobina e hematócrito retornou gradualmente ao normal.

Sharma<sup>22</sup> relatou em seu estudo uma mulher de 51 anos de idade diagnosticada com anemia ferropriva, apresentando uma hemoglobina de 10,2 g/dL. A paciente foi submetida a tratamento com Omeprazol devido à gastrite erosiva detectada por endoscopia. Juntamente com o Omeprazol, a paciente recebeu sulfato ferroso para tratamento da anemia. Após 6 meses de tratamento, a anemia persistiu, com uma hemoglobina de 9,9 g/dL. Houve suspeita de má absorção de ferro devido ao Omeprazol depois de uma avaliação com o hematologista. O Omeprazol foi interrompido, e após 2 meses de tratamento contínuo com sulfato ferroso, a

hemoglobina melhorou, indo para 11,5 g/dL. Do mesmo modo, outra paciente submetida ao Omeprazol e ao sulfato ferroso teve como resultados hemoglobina abaixo do normal, e depois de descontinuado o tratamento com Omeprazol, seus níveis hematológicos retornaram à normalidade.

Bellou<sup>27</sup>, descreveu um paciente com uma deficiência de cobalamina levando à anemia megaloblástica após um tratamento à longo prazo com Omeprazol. O estado hematológico do paciente foi restaurado após administração intramuscular de cobalamina.

Saltzman<sup>28</sup> encontraram em sua pesquisa uma má absorção de vitamina B12 devido ao uso de Omeprazol, e uma melhora na absorção da vitamina com ingestão de bebida ácida, a saber, suco de cranberry.

## **6. CONCLUSÃO**

Na população estudada foram encontradas alterações hematológicas que determinam a anemia, onde a incidência foi de 35,29%. Não podemos aqui afirmar, que o único fator etiológico seja o uso de Omeprazol, pois outros fatores determinantes não foram pesquisados. No entanto, a identificação do estado de anemia associado ao uso de Omeprazol é descrito na literatura com frequência, e foi comprovado nesta pesquisa. O importante é a detecção do diagnóstico para que seja feita a intervenção nutricional impedindo a evolução do quadro clínico, e a promoção da saúde e qualidade de vida.

Apesar de o idoso ter probabilidades maiores de apresentar anemia devido às consequências naturais do envelhecimento, não foi encontrado um número significativo de idosos apresentando tais alterações.

Embora os inibidores da bomba de prótons terem acarretado a melhora e o tratamento de muitos distúrbios gastrointestinais, há uma crescente preocupação sobre os potenciais efeitos adversos com o uso desses medicamentos. Sendo assim, têm-se a necessidade de se realizar um estudo mais detalhado, a fim de garantir a segurança do uso do medicamento.

## ***Incidence of anemia and the use of Omeprazole in patients noticed in a PSF on Paraguaçu country - MG***

*Nutritional anemias are a serious public health problem in the contemporary world, affecting all age groups, including adults and seniors. The impact of anemia and iron deficiency should be evaluated not only by the numerical magnitude in epidemiological terms, but also caused by the clinical implications on the health of affected individuals. Iron is involved in oxygen transport, DNA synthesis and energy metabolism. Anemia may result from several factors, especially the conditions as hemorrhage, genetic abnormalities, the most common chronic diseases, drug toxicity, especially Omeprazole. Omeprazole is the first medicament to block the final step in the process of secretion of hydrochloric acid within the parietal cell. The aim of this study was to know the incidence of anemia in patients taking Omeprazole. In a total of 260 patients seen in the PSF over a period of 13 days, we selected the patients who used Omeprazole, and excluded those who did not use the drug. From those selected, we detected the presence of anemia, according to biochemical tests posted on their record. To analyze anemia, were used biochemical parameters determined by OMS and Mahan. Were found among the 260 patients treated, 68 who attended the inclusion criteria, and among this 68, 24 patients that had some type of change in the blood count, while the remaining 44 patients didn't have the exams altered.*

*Keywords: Anemia. Omeperazole. PSF.*

## REFERÊNCIAS

1. MAHAN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S. Krause. **Alimentos, Nutrição e Dietoterapia**. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010; p.810-832.
2. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Lucha contra la anemia nutricional, especialmente contra la carencia de hierro**: Informe ADI/OIE/OMS. Série de Informes Técnicos, 580. Genebra: OMS, 1975.
3. STOPLER, T. Tratamento Médico Nutricional para Anemia. In: **Krause. Alimentos, Nutrição e Dietoterapia**. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010; p. 810-832.
4. BUTT, M. I.; SAJID, S.; SOBOLEWSKI, S. **Autoimmune haemolytic anaemia associated with use of Omeprazole**. British Journal Of Hospital Medicine. Volume: 68 Issue: 2 Pages: 108-108 Published: Feb. 2007.
5. MADANICK R. D. **Proton pump inhibitor side effects and drug interactions: much ado about nothing?** Cleve Clin J Med. 2011; 78(1):39-49.
6. SARZYNSKI, E. et al. **Association between proton pump inhibitor use and anemia: a retrospective cohort study**. Department of Medicine, Michigan State University. Dig Dis Sci (2011). 56: 2349-2353.
7. ANDRÈS, E. et al. **Food-cobalamin malabsorption in elderly patients: clinical manifestations and treatment**. Am J Med. 2005 Oct;118(10):1154-9.
8. HOORN E. J. et al. **A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia**. Am J Kidney Dis. 2010; 56(1): 112-116.
9. ALI, T.; ROBERTS D. N.; TIERNEY, W. M. **Long-term safety concerns with proton pump inhibitors**. Am J Med. 2009; 122(10): 896-903.
10. SHABAJEE, N.; DISSANAYAKE, A. **Severe hypomagnesemia in long-term use of proton-pump inhibitor**. Clin Endocrinol (Oxf). 2008; 69(2): 338-341.
11. BROEREN, M. A. C; GEERDINK, E. A. M.; VADER, H. L. **Hypomagnesemia induced by several proton-pump inhibitor**. Ann Intern Med. 2009; 151(10):755-756.
12. ADACHI, Y., et al. **Bone mineral density in patients taking H2-receptor antagonist**. Calcified Tissue International, Nova York, vol.62, n.4, p.283-285, 1998.
13. ALLEN, R. H. Megaloblastic anemias. In: **Cecil Textbook of Medicine**. 21ªed. Philadelphia: Saunders, 2000. Cap.163, p.859-867.

14. STEWART C. A. et al. **A absorção de ferro em pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison tratados com terapia de longo prazo de ácido gástrico anti-secretora.** *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12:83-98.
15. BEZWODA W. et al. **A importância de ácido clorídrico gástrico na absorção de ferro não alimentar.** *J Clin Lab. Med.* 1978; 92: 108-116.
16. STEDMAN, C. A. M.; BARCLAY, M. L. **Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors.** *Aliment Pharmacol Ther*, Oxford, v.14, p.963-978, 2000.
17. WANNMACHER, L. **Inibidores da bomba de prótons: Indicações racionais.** Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde - Brasil, 2004. Vol. 2, Nº1. Brasília, Dezembro de 2004.
18. AL-SOHAILY S, DUGGAN A. **Long-term management of patients taking proton pump inhibitors.** *Australian Prescriber* 2008; 31 (1): 5-7. Disponível em: <http://www.australianprescriber.com>. Acesso em 18 de abril de 2013.
19. NAUNTON M., PETERSON G. M., BLEASEL M. D. **Overuse of proton pump inhibitors.** *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2000; 25: 333-40.
20. YANG Y. X. et al. **Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture.** *JAMA* December 2006; 296 (24): 2947-53.
21. HOEFLER, R.; LEITE, B. F. **Segurança do uso contínuo de inibidores da bomba de prótons.** *Boletim Farmacoterapêutica.* Ano XIV. Números 01 e 02. Jan-abr/2009.
22. SHARMA, V. R; BRANNON, M. A; CARLOSS, E. A. **Effect of omeprazole on oral iron replacement in patients with iron deficiency anemia.** *Southern Medical Journal.* Volume: 97 Issue: 9 Pages: 887-889. Published: Sep. 2004.
23. KHATIB, M. A. et al. **Iron Deficiency Anemia Induced by Long-Term Ingestion of Omeprazole Digestive.** *Diseases and Sciences*, Vol. 47, No. 11 (November 2002), pp. 2596–2597. 2002
24. GASKELL, H. et al. **Prevalence of anaemia in older persons: systematic review.** *BMC Geriatr.* 2008.
25. KOOP, H.; BACHEM, M. G.: **Serum iron, ferritin, and Vit B12 during prolonged omeprazole therapy.** *J Clin. Gastroenterol.* 14:288– 292, 1992.
26. KOOP, H.: **Metabolic consequences of long-term inhibition of acid secretion by omeprazole.** *Aliment. Pharmacol. Ther.* 6(4):399– 406, 1992.
27. BELLOU, A. et al. **Cobalamin deficiency with megaloblastic anaemia in one patient under long-term omeprazole therapy.** *Journal of Internal Medicine.* Volume: 240 Issue: 3 Pages: 161-164. Sep. 1996.

28. SALTZMAN, J. R. et al. **Effect of hypochlorhydria due to omeprazole treatment or atrophic gastritis on protein-bound absorption of vitamin B-12.** Journal of the American College of Nutrition. Volume: 13 Issue: 6 Pages: 584-591. Dezembro 1994.