



revista.uemg.br

# Revista Ciência et Praxis

## Associação entre o uso de inibidores de bomba de prótons e a doença renal crônica: uma revisão sistemática

Association between the use of protons pump inhibitors and chronic kidney disease: a systematic review

Asociación entre el uso de inhibidores de bomba de proton y enfermedad renal crónica: una revisión sistemática

Aryell David Proença<sup>1</sup>, João Victor Marques Guedes<sup>1</sup>, Jéssica de Azevedo Aquino<sup>1</sup>, André de Oliveira Baldoni<sup>1</sup>, Flávio Augusto de Moraes<sup>2</sup>, Stênio Barbosa de Freitas<sup>3</sup>, Yoshimi José Avila Watanabe<sup>3</sup>, Franciso Edson Coelho de Vasconcelos<sup>3</sup>, Sérgio Wyton Lima Pinto<sup>3</sup>, Alba Otoni<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de São João Del-Rei, Campus CCO-Divinópolis (MG)

<sup>2</sup>Secretaria Municipal de Saúde - Divinópolis (MG)

<sup>3</sup>Hospital São João de Deus - Divinópolis - Minas Gerais - Brazil

### RESUMO

**Introdução:** Estudos recentes relatam o uso de inibidores da bomba de prótons (IBP) associados a alterações renais agudas e crônicas.

**Objetivo:** Identificar, através de uma revisão sistemática, a associação entre o uso de IBP e a incidência e progressão da Doença Renal Crônica (DRC).

**Métodos:** Utilizou-se a ferramenta PRISMA para o desenho deste estudo. A busca foi realizada nas seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed, Scopus, ScienceDirect, biblioteca virtual Scientific Electronic Library Online (SciELO), Cochrane Library e literatura cinzenta até 25 de janeiro de 2020. A estratégia de busca foi realizada utilizando os descritores cadastrados no Medical Subject Heading (MeSH) e Descritores em Saúde (DeCS) e o operador booleano AND, sendo realizada com os seguintes termos: (1) "Proton Pump Inhibitors" AND "Renal Insufficiency Chronic"; (2) "Inibidores da Bomba de Prótons" AND "Insuficiência Renal Crônica".

**Resultados:** Dos 611 artigos identificados, foram selecionados cinco coortes e três estudos caso-controle. Dos oito artigos, sete encontraram instalação de DRC em uso de IBP's e três encontraram que ao usar IBP's quando comparados aos antagonistas de H2 obtiveram piores resultados quanto ao desfecho de DRC.

**Conclusão:** O uso dos IBP's associou-se à DRC tanto na instalação como na progressão e até na evolução para estágios terminais de DRC.

**Palavras-chave:** Insuficiência Renal Crônica; Inibidores da Bomba de Prótons; Revisão Sistemática; Revisão.

### ABSTRACT

**Introduction:** Recent studies report the use of proton pump inhibitors (PPIs) associated with acute and chronic renal disorders.

**Objective:** To identify, through a systematic review, the association between the use of PPI and the incidence and progression of Chronic Kidney Disease (CKD).

**Methods:** The PRISMA tool was used for the design of this study. The search was carried out in the following electronic databases: PubMed, Scopus, Science Direct, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Cochrane Library and gray literature until January 25, 2020. The search strategy was performed using the descriptors registered in the Medical Subject Headings (MeSH) and Health Sciences Descriptors (DeCS), and the Boolean operator AND. The following terms were adopted: (1) "Proton Pump Inhibitors" AND "Renal Insufficiency, Chronic"; (2) "Inibidores de Bomba de Prótons" AND "Insuficiência Renal Crônica".

#### Correspondência:

Alba Otoni

Universidade Federal de  
São João del Rei (Campus  
CCO/Divinópolis-MG)  
Rua Espírito Santo, 719  
apto 103 Bairro Sidil  
CEP: 35 500 030, Divinópolis,  
Minas Gerais, Brasil  
Email: albaotoni@ufsj.edu.br

Submetido: 04/2020

Aceito: 05/2020

**Results:** Of the 611 articles identified, five cohort and three case-control studies were selected. Among the eight articles, seven found CKD to be associated with the use of PPI, and three found that the use of PPI compared to H2 antagonists led to worse results regarding CKD outcome.

**Conclusion:** The use of PPIs was associated with CKD in the onset, progression and even evolution to end-stage renal disease (ESRD).

**Keywords:** Chronic Kidney Disease; Proton Pump Inhibitors; Systematic Review; Review.

## RESUMEN

**Introducción:** Estudios recientes informan el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) asociados con trastornos renales agudos y crónicos.

**Objetivo:** identificar, mediante una revisión sistemática, la asociación entre el uso de IBP y la incidencia y progresión de la Enfermedad Renal Crónica (ERC).

**Métodos:** La herramienta PRISMA se utilizó para diseñar este estudio. La búsqueda se realizó en las siguientes bases de datos electrónicas: PubMed, Scopus, ScienceDirect, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Cochrane Library y literatura gris hasta el 25 de enero de 2020. La estrategia de búsqueda se realizó utilizando los descriptores registrados en el Medical Subject Heading (MeSH) y Descriptores de Salud (DeCs) y el operador booleano Y. Se adoptaron los siguientes términos: (1) "Inhibidores de la bomba de protones" Y "Insuficiencia renal crónica"; (2) "Inibidores de Bomba de Prótons" Y "Insuficiência Renal Crônica".

**Resultados:** De los 611 artículos identificados, se seleccionaron cinco cohortes y tres estudios de casos y controles. De los ocho artículos, siete encontraron la instalación de ERC usando IBP y tres encontraron que cuando usaban IBP en comparación con los antagonistas H2 obtuvieron peores resultados con respecto al resultado de ERC.

**Conclusión:** El uso de IBP se ha asociado con la ERC tanto en la instalación como en la progresión e incluso en la evolución a la ERC en etapa terminal.

**Palabras-clave:** Insuficiencia Renal Crónica; Inhibidores de la bomba de protones; Revisión sistemática; Revisión

## INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são altamente prevalentes no mundo atual, sendo responsáveis por aproximadamente 70% das mortes mundiais no ano de 2014, segundo a Organização Mundial de Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014). Dentre essas doenças, a doença renal crônica (DRC), definida como anormalidades na estrutura e/ou função dos rins por um período maior que três meses (KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CKD WORK GROUP, 2013) caracteriza-se como um problema de saúde pública em todo mundo em constante crescimento, gerando um alto custo em saúde. Afeta aproximadamente de 11 a 13% da população mundial e está fortemente associada há um elevado risco de morte e de eventos cardiovasculares (GO et al., 2004; HILL et al., 2016).

Segundo o Censo Brasileiro de Diálise de 2016, a hipertensão arterial sistêmica e o diabetes mellitus continuam como as principais doenças de base responsáveis pelo desenvolvimento de DRC (SESSO et al., 2017). Essas causas são amplamente conhecidas, contudo novos fatores têm sido associados ao desenvolvimento da DRC, tais como o uso regular de medicamentos que antes eram considerados seguros para uso em pacientes com doenças renais. Entre esses medicamentos citam-se os Inibidores de Bomba de Prótons (IBP's) que são medicamentos efetivamente utilizados para o tratamento de refluxo gastroesofágico e de úlceras pépticas, através da inibição da síntese de ácido gástrico (PINTOSANCHEZ, INES MARIA. YUAN, YUHONG. BERCIK, PREMYSL. MOAYYEDI, 2014). Apesar de possuírem um bom perfil de segurança geral, em uso por tempo prolongado, têm sido associados à nefrite intersticial aguda e à redução da taxa de filtração glomerular (MOLEDINA; PERAZELLA, 2016; XIE et al., 2016), assim como ao desenvolvimento de DRC (CUMMINGS et al., 2016; LAZARUS et al., 2016; XIE et al., 2016).

Segundo Raghavan e Shawar (2017) os IBP's são fármacos que podem induzir doença renal aguda, por meio da nefrite intersticial aguda (NIA), uma reação inflamatória de etiologia distinta, que tem como uma das causas mais comuns o uso de determinados medicamentos nefrotóxicos (RAGHAVAN; SHAWAR, 2017). Apesar desse mecanismo não estar completamente elucidado, pressupõe-se que os IBP's e seus metabólitos gerem um processo inflamatório e fibrótico causados na instalação da NIA. Acredita-se ainda, que por vezes, esses processos não regredem e, por consequência, fazem com que o rim não recupere a função renal basal após o quadro inicial, progredindo para a cronicidade (EUSEBI et al., 2017; MOLEDINA; PERAZELLA, 2016). Além de ser considerado fator de risco para doença renal aguda, já se encontra descrito na literatura que o uso de IBP é fator de risco independente para o desenvolvimento de DRC (LAZARUS et al., 2016; XIE et al., 2016).

De acordo com a *Food and Drug Administration* (FDA), os inibidores da bomba de prótons estão entre os medicamentos mais prescritos em todo mundo, sendo que em 2009 foram realizadas 95 milhões de dispensações apenas nos Estados Unidos (IYASU et al., 2010). Nesse contexto de associação do uso de IBPs à DRC, a situação se torna preocupante, uma vez que esses medicamentos são de fácil acesso e não precisam de prescrição para a compra, favorecendo a automedicação e o uso irracional. Além disso, possuem baixo custo, e são amplamente utilizados por tempo maior que o indicado, contribuindo para o uso indiscriminado pela população em geral (ARMSTRONG; NAKHLA, 2016; WYATT, 2016).

Embora esse tema seja extremamente importante para a nefrologia, sua discussão é recente e o consenso sobre o efeito real do IBP na função renal não foi alcançado na literatura. Vale ressaltar que as principais diretrizes para DRC (BRASIL, 2014; KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CKD WORK GROUP, 2013) e os critérios de Beers (SAMUEL, 2015) não mencionam a nefrotoxicidade do IBP e estudos que avaliam o impacto gerado pelo uso desses fármacos especificamente na o início e a progressão da DRC ainda são escassos, sendo um tópico desconhecido pela maioria dos profissionais de saúde, incluindo nefrologistas.

Tendo-se em vista o elevado consumo de IBP na população mundial, e que seus efeitos sobre a DRC ainda não estão totalmente esclarecidos, faz-se necessário o conhecimento de estudos capazes de elucidar a associação entre a instalação e progressão da DRC e o uso desses medicamentos. Dessa forma, este estudo tem por objetivo identificar através de uma revisão sistemática, a associação entre o uso de IBP e a incidência e progressão de DRC.

## MÉTODOS

*Desenho do Estudo:* Essa é uma revisão sistemática qualitativa que seguiu o protocolo PRISMA para delineamento e realização (MOHER et al., 2009).

*Critérios de elegibilidade:* Estabeleceu-se a estratégia "PICOS": "P"(pacientes): adultos e idosos com DRC nos estágios 3a, 3b, 4 e 5 não-dialíticos; "I" (intervention): uso de IBP's; "C" (control): adultos com DRC nos estágios 3a, 3b, 4 e 5 não-dialíticos que não faziam uso de IBP's ou utilizavam os antagonistas dos receptores de histamina (H2); "S" (*study design*) ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais como estudos de coorte e de caso-controle. A partir da estratégia "PICOS" estabeleceu-se a pergunta norteadora: "Há associação entre o uso de inibidores de prótons e doença renal crônica?".

*Critérios de exclusão:* Todos os estudos sem critérios para diagnóstico de DRC, estudos sem avaliação do início / progressão da DRC, publicações em formato editorial, relatos de casos, opiniões de especialistas e artigos de revisão.

*Fontes de informação:* A pesquisa sistemática foi realizada utilizando as bases de dados PubMed, Scopus, ScienceDirect, Scielo, biblioteca Cochrane e literatura cinzenta até 25 de janeiro de 2020 não impondo restrição de linguagem e nem de ano.

*Busca:* A estratégia de pesquisa foi realizada utilizando os descritores cadastrados no Medical Subject Heading (MeSH) e Descritores em Saúde (DeCs) e o operador booleano AND, sendo realizada com os seguintes termos: (1) "Proton Pump Inhibitors" AND "Renal Insufficiency, Chronic"; (2) "Inibidores da Bomba de Prótons" AND "Insuficiência Renal Crônica".

A busca no PubMed foi realizada usando os descritores apresentados acima, com seus respectivos sinônimos usando operadores booleanos da seguinte forma: "Proton Pump Inhibitors" [MeSH] AND "Renal Insufficiency, Chronic" [MeSH] OR "Proton Pump Inhibitors" [MeSH] AND "Chronic Renal Insufficiency" [MeSH] OR "Inhibitors, Proton Pump" [MeSH] AND "Renal Insufficiency, Chronic" [MeSH] OR "Inhibitors, Proton Pump" [MeSH] AND "Chronic Renal Insufficiency" [MeSH]. Não foram adotados filtros na busca e não houve restrição de ano ou idioma de publicação. Estudos observacionais (coorte, caso-controle e corte transversal) e ensaios clínicos randomizados foram avaliados. Além disso, para a avaliação de possíveis estudos não abordados nesta estratégia de busca, foi realizada uma pesquisa na literatura cinza (não disponível em revistas científicas convencionais, estudos não controlados por editores científicos) (BOTELHO; DE OLIVEIRA, 2015) sobre o tema em garantir o acesso aos estudos disponíveis e promover maior robustez dessa revisão. Para tanto, os mesmos descritores foram utilizados em três bancos de dados da literatura cinza: a Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD: <http://bdttd.ibict.br/>), o OpenGrey Europe (<http://www.opengrey.eu/>) e o GreyNet International (<http://www.greynet.org/>). Além disso, foi realizada uma busca nas referências bibliográficas dos artigos selecionados para encontrar possíveis estudos não contemplados pela busca nas bases de dados acima mencionadas.

Para evitar o risco de viés na seleção e exclusão de estudos, toda a pesquisa foi realizada de forma independente por dois pesquisadores (A.D.P e J.V.M.) e as decisões foram tomadas após o consenso.

*Seleção dos estudos:* Após a busca de estudos em todas as fontes, os artigos duplicados foram removidos. Depois disso, os demais registros tiveram seus títulos e resumos selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade. Os artigos sobre os quais houve discordância foram discutidos até os dois revisores chegarem a um consenso. Dessa avaliação, foram eliminados os artigos que não atendiam aos critérios de inclusão (estudos não observacionais ou ensaios clínicos randomizados conduzidos com pacientes adultos e idosos não dialíticos com estágio 3a, 3b, 4 e 5 da DRC, usuários ou não usuários de IBP). Os artigos foram lidos na íntegra e os artigos foram eliminados de acordo com os seguintes critérios de exclusão: nenhum critério diagnóstico para DRC, nenhuma associação entre IBP e DRC, estudos em formato editorial, estudos de caso, opinião de especialistas e artigos de revisão.

*Extração de dados:* Os artigos que atenderam aos critérios de inclusão foram analisados em toda a extensão e seus dados foram coletados pelos pesquisadores. As informações foram inseridas em uma planilha do Excel, incluindo as seguintes variáveis: (1) autor; (2) ano de publicação; (3) país de publicação; (4) tipo de estudo; (5) tamanho da amostra, com faixa etária e sexo; (6) critérios para lesão renal; (7) resultados; (8) limitações do estudo. Os dados foram comparados entre os pesquisadores e foi feito um consenso.

*Análise de qualidade e risco de viés:* A escala *Newcastle-Ottawa* (NOS) (WELLS et al., 2019) foi inicialmente utilizada para avaliar a qualidade metodológica dos

estudos selecionados (estudos de coorte e caso-controle), delimitando assim o risco de viés de cada estudo observacional. Todos os estudos incluídos nesta revisão sistemática apresentaram baixo risco de viés de acordo com esse método de avaliação, favorecendo a qualidade dessa recomendação. Os resultados encontrados nesta análise estão descritos na Tabela Suplementar 1. Em seguida, foi utilizada a metodologia GRADE (BALSHEM et al., 2011) para avaliar a qualidade das evidências fornecidas pelos estudos selecionados, classificando-as como apresentando alto (escore +4), moderado (escore +3), baixo (escore +2) e qualidade muito baixa (pontuação +1). É importante mencionar que todos os estudos incluídos nesta revisão tiveram um desenho observacional e, portanto, a avaliação começa com uma pontuação +2. Ao final da avaliação, foram considerados os seguintes fatores: risco de viés, inconsistência, imprecisão e risco de viés de publicação. Para aumentar a pontuação de +2 para níveis mais altos, foram considerados os seguintes aspectos: presença de um grande efeito, presença de um gradiente dose-resposta e possíveis fatores de confusão que poderiam estar reduzindo a força da associação encontrada (BALSHEM et al., 2011). Nesta revisão, a avaliação de todos os estudos resultou em uma qualidade moderada de evidência (escore +3 / escore +4), exceto por Xie et al (2016) que apresentaram baixa qualidade de evidência (escore +2) (Tabela Suplementar 2).

*Análise adicional:* O teste Kappa foi utilizado para avaliar a concordância entre os pesquisadores, resultando em um coeficiente igual a 0,98, que reflete uma concordância quase perfeita (LANDIS; KOCH, 1977) no processo de busca, seleção, avaliação e coleta de dados.

## RESULTADOS

A busca em todas as fontes descritas resultou em um total de 611 artigos, dos quais 100 eram duplicados. Após a remoção das duplicatas, um total de 511 artigos tiveram seus títulos e resumos avaliados e apenas 33 estudos preencheram os critérios de inclusão para leitura na íntegra. Após essa leitura, apenas oito artigos foram selecionados para análise, sendo cinco estudos de coorte e três estudos de caso-controle (Figura 1). Um total de 140 estudos foram encontrados no PubMed. A mesma estratégia de busca foi usada nos outros bancos de dados, resultando em 179 estudos de Scopus, 261 de Science Direct, 13 de Cochrane Library e 1 da Scielo. Ao final dessa etapa, 17 estudos adicionais foram encontrados na literatura cinzenta.

As descrições das variáveis dos estudos listados na presente revisão são mostradas na Tabela I e serão resumidas da seguinte forma:

Três dos oito estudos selecionados utilizaram bancos de dados populacionais do sistema de saúde dos Estados Unidos (Arora et al., 2016; Lazarus et al., 2016; Xie et al., 2016), três de Taiwan (Peng et al., 2016; Hung et al., 2017; Yang et al., 2018), um utilizou a base da Suécia (Klatte et al., 2017) e um da Espanha (Poncelas, et al., 2018). Essas fontes de dados demonstraram características sociodemográficas variáveis entre as populações estudadas.

O estudo desenvolvido por Lazarus et al. (2016), um dos pioneiros no tema, utilizou o banco de dados do estudo *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC), que é um estudo de coorte que avalia as causas da aterosclerose de um total de 15.792 pessoas desde 1985 com acompanhamento previsto até 2021 e do *Geisinger Health System*, outro estudo de coorte que acompanha dados de 248.751 americanos com taxa de filtração glomerular  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> registrados em um plano de saúde de norte-americanos de 1997 a 2014. No banco de dados ARIC, Lazarus et al. (2016) identificaram que os usuários de IBP tiveram uma incidência mais alta

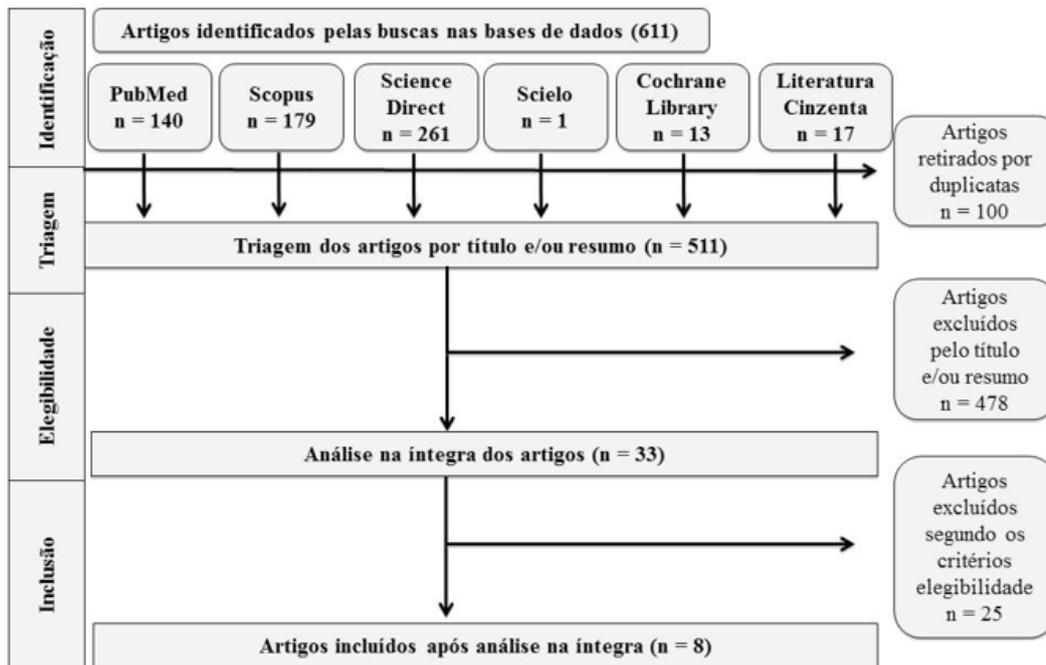


Figura 01: Fluxograma das fases da revisão sistemática

Tabela 1: Estudos que demonstraram influencia Doença Renal Crônica (DRC) em uso de Inibidores de Bomba de Prótons (IBP) (n=628522).

No.	Estudo Autor/Ano/País	Tamanho da amostra	Metodologia Faixa etária	Sexo (Mulheres)
1	Klatte, et al, 2017, Suécia*	n=105305 usuários IBP n=9578 usuários H2	Adultos maiores de 18 anos	60.3% - IBP. 64.6% - H2.
2	Lazarus, et al, 2016, EUA*	ARIC: n=10482 Geisinger Health System: n=248751	ARIC: entre 45 e 64 anos. Geisinger Health System: Média de 50 anos.	Média 57.9% ARIC. Média 56.9% Geisiner.
3	Xie, et al, 2016, EUA*	n=17332 usuários IBP. n=20270 usuários H2.	Médias: 56,85 anos IBP e 55,4 anos H2.	6.96% - IBP 6.62% - H2.
4	Arora, et al, 2016, EUA**	n=99269	Média de 56,6 anos.	6.1%.
5	Peng, et al, 2016, China (Taiwan)**	n=7616, sendo n= 3808 IRT e n=3808 não IRT	Pacientes com 20 anos ou mais.	IRT 47.8%. Não IRT 47.9%.
6	Hung, et al, 2017 China (Taiwan)**	n=16704 casos e n=16704 controles	Pacientes de 20 a 84 anos.	41,3% casos e 41,4% controles.
7	Poncelas, et al, 2018, Espanha*	n=46541	Maiores de 15 anos.	49,8%.
8	Yang, et al, 2019, China (Taiwan)*	n=5994 usuários IBP e n=23976 controle.	Média de 59,1 anos.	40,5% ambos os grupos.

\*Coorte \*\*Caso-controle

Continua

Continuação

No.	Critério para avaliar lesão renal	Instalação de DRC	Evolução de DRC	Pior dano contra H2	Limitações
1	CKD-EPI, considerando dano renal ao dobrar creatinina ou TFGe reduzir >30%	Sim	Sim	Sim	Observacional.
2	ARIC: Códigos CID9, CID10, despesas hospitalares e morte ou IRT. Geisinger - TFGe < 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> sustentado ou evoluir para IRT.	Sim	Não avaliado	Sim	Observacional. Avaliação da ARIC da ocorrência de DRC usando códigos de alta hospitalar. Não houve observação direta do consumo de IBP ou H2.
3	Duas medidas TFGe < 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> com interval 90 dias.	Sim	Sim	Sim	Observacional. Tamanho restrito da amostra não representa a população em geral.
4	TFGe < 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	Sim	Não avaliado	Não comparado	Observacional. Mulheres e pessoas não-brancas estão sub-representadas. Variáveis não controladas no estudo, como uso de AINEs e tabagismo.
5	Códigos CID9	Não avaliado	Sim	Não comparado	Observacional. Estágios de creatinina sérica e DRC não foram avaliados.
6	Códigos CID9	Sim	Não avaliado	Não comparado	Observacional. Não estratificou estágios DRC, não conseguiu excluir dados de estilo de vida.
7	TFGe <60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> e/ou albumina/creatinina urinária ≥ 30mg/g	Sim	Não avaliado	Não comparado	Observacional. Não realizado análise retirando confundidores.
8	Códigos CID9	Sim	Não avaliado	Não comparado	Observacional. Avaliou Apenas população com diabetes <i>mellitus</i> .

de DRC do que os não usuários. Na coorte do *Geisinger Health System*, também foi observada alta incidência de DRC entre usuários de IBP em comparação com não usuários, e aqueles que usaram IBP duas vezes ao dia tiveram uma associação mais forte com DRC do que aqueles que os usaram apenas uma vez por dia, sugerindo que há um efeito dependente da dose e que o uso cumulativo de IBP predispõe a um risco maior de progressão da DRC.

Klatte et al. (2017) usaram a coorte de *Stockholm CREATinine Measurements (SCREAM)* para comparar a evolução da doença renal dentro de um período médio de 2,7 anos entre novos usuários de IBP (grupo um) e novos usuários de antagonistas de H2 (grupo dois) entre 2007 e 2010. Eles descobriram que o grupo que utilizava IBP não apenas tinha uma chance maior de duplicar a taxa de creatinina sérica, como também de ter uma redução na taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) maior que 30%, além de maior chance de progressão para DRC terminal quando comparada à grupo usando antagonistas de H2.

Xie et al. (2016) avaliaram dados do *National United States Department of Veterans Affairs (VA)* pertencentes a uma coorte de novos usuários de IBP (grupo um) e novos usuários de antagonistas de H2 (grupo dois). Eles identificaram que os usuários de IBP tinham uma chance maior de incidência de DRC e quanto mais expostos estavam ao IBP, maior foi a chance de progressão da lesão renal, duplicando os valores séricos de creatinina, apresentando uma redução de 30% na TFGe

e progredindo para DRC terminal. Assim, este estudo demonstrou que a exposição ao IBP estava associada ao aumento do risco de incidência de DRC e progressão dos estágios da DRC, incluindo a progressão para DRC terminal.

Arora et al. (2016) utilizaram dados do *Veterans Affairs of the Healthcare Network Upstate New York (VISN2)* de 2001 a 2008 para investigar o início da DRC e a morte em usuários de IBP em comparação a não usuários. Seus resultados demonstraram que os usuários de IBP apresentaram maior incidência de DRC e maior risco de morte. Um risco maior de DRC foi identificado em pacientes com menos de 53 anos e um risco muito maior em pacientes com mais de 78 anos de idade.

Peng et al. (2016) analisaram dados extraídos de um estudo de caso-controle da fonte do banco de dados do *Taiwan's National Health Insurance Research Database (NHIRD)* da população de Taiwan (China) e identificaram que pacientes que tinham algum grau de comprometimento da função renal e usavam IBP apresentaram maior risco de progressão para DRC terminal, sugerindo o controle rigoroso da função renal no caso daqueles pacientes já diagnosticados com DRC e que necessitam de uso de IBP.

Hung et al. (2018) usou em seu estudo de caso-controle a base de dados do *Taiwan National Health Insurance da população de Taiwan* (China) e identificou que os usuários de IBP tinham risco com maior odds que os não usuários, mas precisava de mais dados para demonstrar a associação.

Poncelas et al. (2018) em sua coorte realizada na Espanha utilizou da base de dados da saúde pública da Catalunha, identificou maior risco de DRC ao se usar IBP, principalmente com exposições de mais de três meses e com doses mais altas.

Yang et al. (2019) realizou sua coorte do banco de dados do *Taiwan's National Health Insurance Research Database (NHIRD)* da população de Taiwan (China), sendo apenas de pacientes diagnosticados com diabetes mellitus de 2002 a 2013, e encontrou risco maior de 52% de desenvolver DRC ao usar IBPs nessa população, com uso de mais de 180 dias, e identificou que o lansoprazol e esomeprazol possuem maior risco.

## DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo demonstraram que o uso regular de IBP não está associado apenas ao aumento da incidência de DRC, mas também à progressão da doença para estágios mais avançados e até para doença renal crônica estágio terminal. O risco de DRC associado a inibidores da bomba de prótons é muito preocupante quando se considera que existe uma população envelhecida em todo o mundo que traz com as estatísticas uma incidência crescente de DCNTs e, conseqüentemente, um aumento constante no número de medicamentos utilizados pela população, muitas vezes atingindo a polifarmácia (uso de cinco ou mais drogas) (RAMOS et al., 2016). Essa simultaneidade de fatos é motivo de preocupação, pois além da adoção frequente de polifarmácia (CRISTINA; MACEDO, 2017), os inibidores da bomba de prótons são comumente os mais utilizados na prática clínica para preservar a mucosa gástrica (VARALLO et al., 2018), embora essa conduta não é racional e não é apoiada por evidências científicas, uma vez que, em condições usuais, o uso de IBP é recomendado por até 4 semanas (FARRELL et al., 2017). Os estudos de Lazarus et al. (2016), Xie et al. (2016), Klatter et al. (2017) apontaram que o uso de antagonistas do H2 poderia ser uma alternativa para o tratamento de condições gástricas, pois são menos prejudiciais em termos de evolução da DRC. Em consonância com os achados desses autores, estudos confirmaram que

os antagonistas do H2 são medicamentos, também utilizados no tratamento de doenças gástricas e, até o momento, seu uso não está associado à DRC (ARORA et al., 2016; KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CKD WORK GROUP, 2013; MOLEDINA; PERAZELLA, 2016). Esses estudos também identificaram que o dano causado pelo uso de IBP é ainda maior em pacientes que já possuem outras patologias renais associadas. Assim, os antagonistas do H2 surgem novamente como uma alternativa plausível para a prevenção e tratamento de doenças gástricas com risco reduzido de dano renal (ARORA et al., 2016; LAZARUS et al., 2016; XIE et al., 2016). No entanto, essa observação pode ser considerada por muitos prescritores como um retrocesso. O motivo é que consideram a introdução do IBP após antagonistas do H2 uma grande evolução no contexto do tratamento de condições gástricas. Portanto, é necessário analisar o uso de IBP no controle dos efeitos adversos da polifarmácia, porque não há indicação e evidência científica para esse uso, mas há evidências de que o uso contínuo de IBP pode contribuir para o aparecimento e progressão de DRC (FARRELL et al., 2017).

A associação entre o uso de IBP e DRC foi consensualmente definida nos estudos, e três deles (KLATTE et al., 2017; PENG et al., 2016; XIE et al., 2016) também apresentaram maior risco de progressão para DRT. Esse achado alerta para a necessidade de ajustes na prescrição de IBP vinculados à investigação da função renal, de modo a aderir à atual recomendação de diretrizes para tratamento da doença renal, adotando uma abordagem preventiva para evitar a evolução para estágios mais avançados da doença renal em pacientes com DRC em estágios iniciais (KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CKD WORK GROUP, 2013; OLIVEIRA et al., 2017).

As faixas etárias das populações nos estudos incluídos nesta revisão consistem em pacientes adultos e idosos. Nesse sentido, é importante enfatizar que a idade em si é um fator de risco determinante para a perda fisiológica da função renal (isto é, TFGe) resultante do envelhecimento do tecido renal (GEKLE, 2017). Assim, a situação é ainda mais preocupante ao considerar que grande parte dos envolvidos nesses estudos era suscetível a dois fatores de risco simultâneos para perda da função renal: envelhecimento (fisiológico - não modificável) e uso de IBP (nefrotóxico - modificável) (NAUGHTON, 2008).

Essa situação se torna mais alarmante como Arora et al. (2016) identificaram um risco significativamente maior de morte associado ao uso de IBP, principalmente em pacientes idosos. Havia pacientes com DRC com mais de 78 anos fazendo uso de IBP. E Xie et al. (2019) constatou que o uso dos medicamento em questão estão associados a um pequeno excesso de mortalidade específica por causas, incluindo morte por doença cardiovascular, doença renal crônica e câncer gastrointestinal. Considerando que a faixa etária da expectativa de vida global está mudando constantemente para cima, é importante considerar e ajustar essas doses de medicamentos entre idosos com DRC. Acredita-se que os ensaios clínicos sejam importantes para apoiar propostas de mudanças nas diretrizes de controle do uso de drogas, principalmente na população idosa.

Em 2015, a lista de critérios de Beers (para uso potencialmente inapropriado de medicamentos em idosos) (SAMUEL, 2015) foi atualizada e até então não havia restrição quanto ao uso de IBP e dano renal em idosos. Mesmo o consenso brasileiro sobre o uso potencialmente inapropriado de medicamentos em idosos não inclui restrições quanto ao uso de IBP na população idosa, nem mesmo precauções à preservação da função renal (OLIVEIRA et al., 2017).

Outro parâmetro de grande importância a ser considerado é a presença de co-

morbidades que também predis põem à perda da função renal. Entre as principais doenças subjacentes que levam à DRC estão a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e / ou Diabetes Mellitus (DM) (ROMAGNANI et al., 2017). Para remover a influência dessas variáveis e garantir a independência do uso de IBP como fator causador da piora da função renal, todos os estudos incluídos nesta revisão utilizaram ajustes estatísticos considerando uma variedade de comorbidades. Na mesma linha de raciocínio para eliminar outros fatores de confusão, como o uso de drogas nefrotóxicas ou nefroprotetoras, os autores dos estudos selecionados realizaram análises robustas para avaliar o impacto do uso de medicamentos concomitantes, exceto (Arora et al. (2016). Esses últimos autores não consideraram esses fatores na análise, mas assumiram que isso é uma limitação de seu estudo. Drogas nefrotóxicas são classicamente descritas na literatura como antiinflamatórios não esteróides (AINEs), aminoglicosídeos e alguns anti-retrovirais (PRAGA; GONZÁLEZ, 2010). Por outro lado, drogas nefroprotetoras, capazes de preservar a função renal, são classicamente conhecidas como inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA), incluídas na terapia farmacológica atual em pacientes com nefropatia diabética e DRC, conforme recomendado pelo Diretrizes do KDIGO (2013). Entre os medicamentos definidos como potenciais fatores de confusão dos estudos incluídos nesta revisão, os mais frequentes foram os AINEs, os IECA e os BRA.

Embora não tenha sido objetivo desta revisão, também foram investigados os mecanismos de lesão renal decorrente do uso de IBP, além da associação entre o uso de IBP e DRC. No entanto, existem poucas hipóteses a esse respeito. Foi sugerido que o envolvimento renal ocorra com o início da nefrite intersticial aguda (NIA) induzida pelo IBP's e seus metabólitos, os quais são depositados na área túbulo-intersticial renal, estimulando uma resposta imune e gerando um processo inflamatório. Também é sugerido que o paciente frequentemente não recupera sua função renal basal, provavelmente devido à rápida transformação de tecidos renais genuínos em áreas fibróticas e infiltrados celulares intersticiais (PRAGA; GONZÁLEZ, 2010). Klatte et al. (2017), Xie et al. (2016) e Lazarus et al. (2016) concordam com a associação entre IBP e insuficiência renal aguda (IRA), e este último autor e seus colaboradores afirmam que o uso de IBP é um fator de risco independente para o desenvolvimento da IRA que pode ser cronicado por exposição prolongada à IBP.

Outra via alternativa de NIA cronicada por IBP seria a hipomagnesemia resultante causada pelo uso prolongado desses medicamentos. É consenso na literatura que alterações nos níveis séricos de magnésio podem causar disfunção celular endotelial, inflamação e estresse oxidativo, contribuindo para a cronicização da lesão renal (MAZUR et al., 2007; PARK et al., 2014; WOLF et al., 2008). Essas duas propostas de mecanismos de lesão renal por uso de IBP sugerem lesão aguda inicial e posterior cronicização. No entanto, Peng et al. (2016) destacam o potencial nefrotóxico do IBP que pode levar à DRC em estágio final, independentemente do histórico anterior de IRA.

Por fim, outros estudos associaram anteriormente o uso de IBP à instalação de danos renais agudos, como NIA e IRA (ANTONIOU et al., 2015; EUSEBI et al., 2017). No entanto, a possibilidade de estabelecer um processo crônico não foi discutida nesses estudos. Alguns estudos confirmaram que a NIA recorrente causada pelo uso de IBP pode levar à cronicidade e perda da função renal e consequente aparecimento da DRC (CUMMINGS et al., 2016; KLEPSEK; COLLIER; COCHRAN, 2013). No entanto, estudos subsequentes identificaram que o processo de lesão renal envolve múltiplos mecanismos e o estabelecimento da DRC pode ocorrer independentemente de um evento predecessor agudo (ARORA et al., 2016). Isso foi con-

firmado posteriormente por outros estudos que identificaram o uso de IBP como fator de risco independente para o desenvolvimento de DRC (KLATTE et al., 2017; LAZARUS et al., 2016; XIE et al., 2016).

Os achados desta revisão sistemática são extremamente importantes, pois mostram resultados já encontrados em estudos anteriores sobre a nefrotoxicidade do IBP e sua relação com a DRC, além de orientar a necessária mudança de conduta na prática clínica. Além disso, serve de alerta aos profissionais de saúde quanto à importância do uso racional do IBP em pacientes sem insuficiência renal, bem como a sua prevenção sempre que possível na terapia de pacientes com DRC. Também contribui para a elaboração de diretrizes atualizadas para o tratamento farmacológico adequado de pacientes com DRC. Por fim, entende-se que os resultados desta revisão terão grande impacto na prática clínica do cuidado, pois podem orientar a parcimônia da conduta clínica no uso do IBP de maneira responsável, principalmente em pacientes idosos com DRC. Além disso, tendo em vista o consenso prevaiente dos estudos listados, é altamente recomendável que a função renal seja investigada antes de adotar o uso regular de IBP.

Apesar das informações de grande importância para os profissionais de saúde que atendem pacientes idosos ou adultos com DRC ou com risco de desenvolver a doença, algumas limitações precisam ser mencionadas. Cabe ressaltar que, embora exista um consenso sobre a associação entre lesão renal e uso de IBP, todos os estudos desenvolvidos até o momento são observacionais e possuem diferentes delineamentos e variáveis. No entanto, esta revisão, sem dúvida, contribui para o reconhecimento da possível nefrotoxicidade do IBP e a necessidade iminente de incluir esses medicamentos nas recomendações de uso potencialmente inapropriado de medicamentos em idosos e pacientes com DRC.

## CONCLUSÃO

O uso de IBP's está associado à instalação da DRC bem como à progressão e até à evolução para estágios terminais de DRC.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o apoio financeiro concedido pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

## REFERÊNCIAS

- ANTONIOU, T.; MACDONALD, E. M.; HOLLANDS, S.; MHSC, T. G.; MUHAMMAD, M.; MPH, M. P.; GARG, A. X.; PATERSON, J. M.; JUURLINK, D. N. *Cmaj open*. [s. l.], 2015.
- ARMSTRONG, D.; NAKHLA, N. Non-prescription proton-pump inhibitors for self-treating frequent heartburn: The role of the Canadian pharmacist. **Pharmacy Practice**, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 1–8, 2016.
- ARORA, P.; GUPTA, A.; GOLZY, M.; PATEL, N.; CARTER, R. L.; JALAL, K.; LOHR, J. W. Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease. **BMC Nephrology**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 1–8, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12882-016-0325-4>>
- BALSHEM, H.; HELFAND, M.; SCHÜNEMANN, H. J.; OXMAN, A. D.; KUNZ, R.; BROZEK, J.; VIST, G. E.; FALCK-YTTER, Y.; MEERPOHL, J.; NORRIS, S.; GUYATT, G. H. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. **Journal of Clinical Epidemiology**, [s. l.], v. 64, n. 4, p. 401–406, 2011.

- BOTELHO, R. G.; DE OLIVEIRA, C. da C. Literaturas branca e cinzenta: Uma revisão conceitual. **Ciencia da Informacao**, [s. l.], v. 44, n. 3, p. 501–513, 2015.
- BRASIL. Diretrizes Clínicas para o cuidado ao paciente com doença renal crônica no Sistema Único de Saúde. **Ministério Da Saúde**, [s. l.], n. 1, p. 1–37, 2014.
- CRISTINA, R.; MACEDO, R. Polifarmácia : uma realidade na atenção primária do Sistema Único de Saúde. [s. l.], p. 1–12, 2017.
- CUMMINGS, S. R.; KIEL, D. P.; BLACK, D. M.; SCHOENFELD, A. J.; GRADY, D. Adverse Risks Associated With Proton Pump Inhibitors. **JAMA Internal Medicine**, [s. l.], v. 303, n. 18, p. E1-3, 2016.
- EUSEBI, L. H.; RABITTI, S.; ARTESIANI, M. L.; GELLI, D.; MONTAGNANI, M.; ZAGARI, R. M.; BAZZOLI, F. Proton pump inhibitors: Risks of long-term use. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, [s. l.], v. 32, n. 7, p. 1295–1302, 2017. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/jgh.13737>>
- FARRELL, B.; POTTIE, K.; THOMPSON, W.; BOGHOSSIAN, T.; PIZZOLA, L.; RASHID, F. J.; ROJAS-FERNANDEZ, C.; WALSH, K.; WELCH, V.; MOAYYEDI, P. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. **Canadian family physician Medecin de famille canadien**, [s. l.], v. 63, n. 5, p. 354–364, 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28500192>>
- GEKLE, M. Kidney and aging — A narrative review. **Experimental Gerontology**, [s. l.], v. 87, p. 153–155, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2016.03.013>>
- GO, A. S.; CHERTOW, G. M.; FAN, D.; MCCULLOCH, C. E.; HSU, C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 351, n. 13, p. 1296–1305, 2004. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa041031>>
- HILL, N. R.; FATOBA, S. T.; OKE, J. L.; HIRST, J. A.; O'CALLAGHAN, C. A.; LASSERSON, D. S.; HOBBS, F. D. R. **Global prevalence of chronic kidney disease - A systematic review and meta-analysis**, 2016.
- HUNG, S. C.; LIAO, K. F.; HUNG, H. C.; LIN, C. L.; LAI, S. W.; LEE, P. C.; HUNG, S. R. Using proton pump inhibitors correlates with an increased risk of chronic kidney disease: A nationwide database-derived casecontrolled study. **Family Practice**, [s. l.], v. 35, n. 2, p. 166–171, 2018.
- IYASU, S.; GOVERNALE, L.; OUELLET-HELLSTROM, R.; MOENY, D. Proton Pump Inhibitors BPCA Drug Use Review and Duration of Use Analysis. [s. l.], p. 1–30, 2010.
- KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CKD WORK GROUP. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney International Supplements**, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 4–4, 2013.
- KLATTE, D. C. F.; GASPARINI, A.; XU, H.; DE DECO, P.; TREVISAN, M.; JOHANSSON, A. L. V.; WETTERMARK, B.; ÄRNLÖV, J.; JANMAAT, C. J.; LINDHOLM, B.; DEKKER, F. W.; CORESH, J.; GRAMS, M. E.; CARRERO, J. J. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Progression of Chronic Kidney Disease. **Gastroenterology**, [s. l.], v. 153, n. 3, p. 702–710, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.046>>
- KLEPSE, D. G.; COLLIER, D. S.; COCHRAN, G. L. Proton pump inhibitors and acute kidney injury : a nested case – control study. **BMC Nephrology**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 1, 2013. Disponível em: <BMC Nephrology>

LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, [s. l.], v. 33, n. 1, p. 159–74, 1977. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/843571>>

LAZARUS, B.; CHEN, Y.; WILSON, F. P.; YINGYING, S.; CHANG, A. R.; CORESH, J.; GRAMS, M. E. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Chronic Kidney Disease. **JAMA Intern Med**, [s. l.], v. 176, n. 2, p. 238–246, 2016.

MAZUR, A.; MAIER, J. A. M.; ROCK, E.; GUEUX, E.; NOWACKI, W.; RAYSSIGUIER, Y. Magnesium and the inflammatory response: Potential physiopathological implications. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, [s. l.], v. 458, n. 1, p. 48–56, 2007.

MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D. G.; GROUP, T. P. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement (Reprinted from Annals of Internal Medicine). **Physical Therapy**, [s. l.], v. 89, n. 9, p. 873–880, 2009.

MOLEDINA, D. G.; PERAZELLA, M. A. Proton Pump Inhibitors and CKD. **Journal of the American Society of Nephrology**, [s. l.], v. 27, n. 10, p. 2926–2928, 2016. Disponível em: <<http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1681/ASN.2016020192>>

NAUGHTON, C. A. Drug-induced nephrotoxicity. **American family physician**, [s. l.], v. 78, n. 6, p. 743–50, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18819242>>

OLIVEIRA, M. G.; AMORIM, W. W.; OLIVEIRA, C. R. B.; COQUEIRO, H. L.; GUSMÃO, L. C.; PASSOS, L. C. Consenso brasileiro de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos. **Geriatrics, Gerontology and Aging**, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 168–181, 2017.

PARK, C. H.; KIM, E. H.; ROH, Y. H.; KIM, H. Y.; LEE, S. K. **The association between the use of proton pump inhibitors and the risk of hypomagnesemia: A systematic review and meta-analysis**, 2014.

PENG, Y.-C.; LIN, C.-L.; YEH, H.-Z.; CHANG, C.-S.; WU, Y.-L.; KAO, C.-H. Association Between the Use of Proton Pump Inhibitors and the Risk of ESRD in Renal Diseases. **Medicine**, [s. l.], v. 95, n. 15, p. e3363, 2016. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792-201604120-00059>>

PINTOSANCHEZ, INES MARIA. YUAN, YUHONG. BERCIK, PREMYSL. MOAYYEDI, P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. **Cochrane Upper Gastrointestinal and Pancreatic Diseases Group Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], n. 11, 2014.

PRAGA, M.; GONZÁLEZ, E. **Acute interstitial nephritis**, 2010.

RAGHAVAN, R.; SHAWAR, S. **Mechanisms of Drug-Induced Interstitial Nephritis**, Elsevier Inc, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2016.11.004>>

RAMOS, L. R.; TAVARES, N. U. L.; BERTOLDI, A. D.; FARIAS, M. R.; OLIVEIRA, M. A.; LUIZA, V. L.; PIZZOL, T. da S. D.; ARRAIS, P. S. D.; MENGUE, S. S. Polypharmacy and polymorbidity in older adults in Brazil: A public health challenge. **Revista de Saude Publica**, [s. l.], v. 50, n. supl 2, p. 1–13, 2016.

RODROGUEZ-PONCELAS, A.; BARCELO, M. A.; SAEZ, M.; COLL-DE-TUERO, G. Duration and dosing of Proton Pump Inhibitors associated with high incidence of chronic kidney disease in population-based cohort. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 13, n. 10, p. 1–16, 2018.

ROMAGNANI, P.; REMUZZI, G.; GLASSOCK, R.; LEVIN, A.; TONELLI, M.; MASSY, Z.; WANNER, C. Chronic kidney disease. [s. l.], 2017.

SAMUEL, M. J. American Geriatrics Society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, [s. l.], v. 63, n. 11, p. 2227–2246, 2015.

SESSO, R. C.; LOPES, A. A.; THOMÉ, F. S.; LUGON, J. R.; MARTINS, C. T. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2016. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, [s. l.], v. 39, n. 3, p. 261–266, 2017. Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0101-2800.20170049>>

VARALLO, F. R.; DE NADAI, T. R.; DE OLIVEIRA, A. R. A.; MASTROIANNI, P. de C. Potential Adverse Drug Events and Nephrotoxicity Related to Prophylaxis With Omeprazole for Digestive Disorders: A Prospective Cohort Study. **Clinical Therapeutics**, [s. l.], v. 40, n. 6, p. 973–982, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.04.013>>

WELLS GA, O'CONNEL D, PETERSON J, WELCH V, LOSOS M, T. P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. [s. l.], 2019. Disponível em: <[http://www.ohri.ca/Programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/Programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)>

WOLF, F. I.; TRAPANI, V.; SIMONACCI, M.; FERRÉ, S.; MAIER, J. A. M. Magnesium deficiency and endothelial dysfunction: Is oxidative stress involved? **Magnesium Research**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 58–64, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World Health statistics 2014**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/world-health-statistics-2014/en/>>

WYATT, C. M. Proton pump inhibitors and chronic kidney disease: Is it time to sound the alarm? **Kidney International**, [s. l.], v. 89, n. 4, p. 732–733, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.02.007>>

XIE, Y.; BOWE, B.; LI, T.; XIAN, H.; BALASUBRAMANIAN, S.; AL-ALY, Z. Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. **Journal of the American Society of Nephrology**, [s. l.], v. 27, n. 10, p. 3153–3163, 2016. Disponível em: <<http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1681/ASN.2015121377>>

XIE, Y.; BOWE, B.; YAN, Y.; XIAN, H.; LI, T.; AL-ALY, Z. Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with proton pump inhibitors among US veterans: Cohort study. **The BMJ**, [s. l.], v. 365, 2019.

YANG, H.; JUANG, S. Y.; LIAO, K. F. Proton pump inhibitors use and risk of chronic kidney disease in diabetic patients. **Diabetes Research and Clinical Practice**, [s. l.], v. 147, n. 88, p. 67–75, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.11.019>>