

A doença de refluxo gastroesofágico (DRGE) desenvolve-se quando o refluxo conduz ao aparecimento de sintomas ou complicações, que comprometem a qualidade de vida do utente.

# Doença de refluxo gastroesofágico

DATA 2024-01-24 AUTOR Teresa Cabeças, Farmacêutica do CIM

O **esófago** é um tubo muscular constituído na sua porção final por uma estrutura anelar, denominada esfíncter esofágico inferior (EEI), que permite a passagem dos alimentos para o estômago, contraindo-se e encerrando em seguida, de forma a evitar o seu retorno.<sup>1-3</sup> O **refluxo gastroesofágico** é definido como o movimento retrógrado espontâneo do conteúdo do estômago para o esófago.<sup>1,2,4-6</sup> O refluxo, quando esporádico, é considerado um processo fisiológico,<sup>1,4,5,7</sup> que ocorre geralmente no período pós-prandial,<sup>1,7</sup> de forma assintomática, em episódios de curta duração.<sup>1,4,5,7,8</sup> A **doença de refluxo gastroesofágico (DRGE)** desenvolve-se quando o refluxo conduz ao aparecimento de sintomas, ou complicações, que comprometem a qualidade de vida do utente.<sup>1,2,4,6-9</sup> Trata-se de uma doença gastrointestinal crónica muito frequente,<sup>1,2,10,11</sup> estando presente em cerca de 10% a 20% da população adulta nos países ocidentais.<sup>2,7,10</sup> A elevada incidência,<sup>1,2,7,10,11</sup> variedade de apresentações clínicas,<sup>7,10</sup> morbidade sub-reconhecida,<sup>3</sup> e impacto económico substancial associado,<sup>1-3,7</sup> tornam fundamental a sua deteção precoce.<sup>1</sup> Se não tratada, a longo prazo, a DRGE pode conduzir ao aparecimento de **complicações**, como esofagite por refluxo,<sup>2,3,8,11</sup> esófago de *Barret*,<sup>1-3,7,8,11</sup> estenose esofágica,<sup>1-3,7,8,11</sup> e adenocarcinoma esofágico.<sup>3,7,8,11</sup>

## Fisiopatologia e fatores de risco

A fisiopatologia da DRGE é considerada complexa e multifatorial.<sup>1,2,8</sup> Entre os mecanismos que predispõem ao seu aparecimento incluem-se alterações na anatomia ou no funcionamento do EEI, eliminação inadequada do ácido esofágico,<sup>2,3,8,9</sup> retardamento no esvaziamento gástrico,<sup>2,8,9</sup> diminuição da produção de saliva,<sup>3,8,9</sup> peristaltismo disfuncional,<sup>2,3,8</sup> e aumento da pressão intra-abdominal.<sup>3,8</sup> Encontram-se ainda descritos vários **fatores de risco**, como o excesso de peso,<sup>1-3,5,8,9,11,12</sup> tabagismo,<sup>1-3,9,11,12</sup> consumo de álcool,<sup>1,8,11-13</sup> idade avançada,<sup>2,12</sup> gravidez,<sup>1,2,8,11</sup> hérnia do hiato,<sup>1,2,11,13</sup> e condições de saúde mental como ansiedade.<sup>3,12</sup> A ingestão de refeições com elevado teor em gorduras,<sup>1,3,8,9,11,12</sup> e determinados alimentos como café,<sup>9,12</sup> citrinos,<sup>1,9</sup> tomate,<sup>1,3,9</sup> bebidas carbonatadas,<sup>1,9,12</sup> alimentos picantes,<sup>3,9,12,13</sup> chocolate<sup>9,12</sup> e mentol,<sup>3,9,12</sup> também parecem aumentar o risco de DRGE,<sup>11,13</sup> assim como a toma de certos medicamentos.<sup>1,5,11-13</sup> São exemplos alguns antibióticos, nomeadamente, as tetraciclínas e a dindamicina, os bifosfonatos, cloreto de potássio, ferro, quinidina,<sup>1,3,11,12</sup> nitratos,<sup>2,8,11</sup> bloqueadores dos canais de

cálcio,<sup>1-3,8,11,13</sup> ácido acetilsalicílico<sup>1</sup> e anti-inflamatórios não esteroides.<sup>1-3,8,11-13</sup>

## Sintomas e diagnóstico

A DRGE é classificada de acordo com a sintomatologia em **síndromes esofágicas**, quando estão presentes os sintomas típicos da doença, ou dor torácica, e em **síndromes extra-esofágicas**, quando se manifestam sintomas atípicos.<sup>1,8,10,11</sup> Os sintomas clássicos da DRGE consistem na presença de pirose (azia) e regurgitação.<sup>1,2,7-12</sup> A **pirose** é descrita como uma sensação de ardor<sup>1,2,6,7,9,11</sup> na região retrosternal,<sup>2,5-7,11</sup> podendo irradiar para o pescoço,<sup>2,3,9</sup> sobretudo experienciada no período pós-prandial.<sup>2,6,7</sup> Por sua vez, a **regurgitação** é definida como um movimento de retorno do conteúdo gástrico para a boca ou hipofaringe.<sup>1,2,7,9,11</sup> A **dor torácica**, induzida pelo refluxo, também poderá estar presente,<sup>1-3,5,7,9-11</sup> sendo descrita como uma sensação de compressão ou ardor, localizada na região retroesternal com irradiação para as costas, pescoço, mandíbula ou braços. Geralmente ocorre após as refeições, podendo ser exacerbada em situações de *stress*.<sup>7</sup> Nas síndromes extra-esofágicas encontram-se descritos sintomas como **tosse crónica**,<sup>1-3,5,7,9-12</sup> **rouquidão**,<sup>1,2,7,9</sup> **sensação de globus** (caroço na garganta),<sup>3,7,10,12</sup> **desconforto abdominal**,<sup>2,10,12</sup> **laringite**,<sup>1,3,7-9,11</sup> **erosão dentária**<sup>1-3,8,11</sup> e **exacerbação da asma**.<sup>1,3,7-9,11</sup>

A intensidade e frequência dos sintomas relaciona-se diretamente com compromisso da qualidade de vida,<sup>8,10</sup> podendo, em certas ocasiões, conduzir a insónia e perda de produtividade.<sup>1,3,8,10,11</sup> É crucial identificar **sinais de alerta**, que indicam a necessidade de consulta médica:

- Presença de sangue no trato gastrointestinal;<sup>3,5,7,8,10-13</sup>
- Vômitos persistentes ou recorrentes;<sup>3,5,7,12</sup>
- Perda de peso progressiva e não intencional;<sup>1,3,5,7,10-13</sup>
- Dor ao engolir ou dificuldade grave em engolir;<sup>3,5-8,10-13</sup>
- Presença de massas palpáveis na área do trato gastrointestinal;<sup>12</sup>
- Anemia;<sup>1,5-8,10-12</sup>
- História familiar de cancro gastrointestinal superior.<sup>7,12</sup>

A **descrição dos sintomas de pirose e regurgitação** é, em muitos casos, suficiente para a identificação da DRGE.<sup>7,8,11</sup> A **prova da terapêutica empírica com um inibidor da bomba de prótons (IBP)**,

## Doença de refluxo gastroesofágico

DATA 2024-01-24 | AUTOR Teresa Cabeças, Farmacêutica do CIM

em pessoas com sintomas típicos de DRGE não complicada, é também um teste frequentemente utilizado.<sup>2,6,8,10,11</sup> A realização de exames adicionais, só deverá ser considerada de início na presença de sintomas atípicos, sinais de alarme e/ou suspeitas de complicações.<sup>4,5,7,8,10</sup>

### Tratamento

O objetivo do tratamento consiste na resolução dos sintomas, tratamento de lesões existentes, e prevenção de potenciais recidivas ou complicações da doença.<sup>1-3,10,11</sup> A gestão da DRGE requer uma abordagem multifacetada, tendo por base os sintomas descritos, a sua frequência e severidade,<sup>4,3,9,10</sup> potenciais interações medicamentosas, custos, efeitos adversos, e preferências do utente.<sup>3</sup> O tratamento inclui recomendações para alterações no estilo de vida, medidas dietéticas e terapêutica farmacológica.<sup>2,5,9,11</sup> A abordagem endoscópica e cirúrgica encontra-se reservada para situações de maior complexidade.<sup>2,8</sup>

### Medidas não farmacológicas

A promoção de **medidas comportamentais** e a alteração de certos **hábitos alimentares**<sup>1,2,5,11,12</sup> é fundamental para a redução da frequência e gravidade dos sintomas, nomeadamente:

- Incentivar a perda de peso no caso de indivíduos com obesidade ou excesso de peso;<sup>1-6,8-10,12</sup>
- Cessar o consumo de tabaco,<sup>5,6,9-12</sup> uma vez que contribui para redução da salivação, e diminuição da pressão do EEI;<sup>1,4</sup>
- Evitar ou controlar situações de ansiedade e *stress*;<sup>1,12</sup>
- Promover o uso de vestuário confortável, que não aperte ou comprima a cintura e peito;<sup>1,4,5,12,13</sup>
- Evitar comer antes da prática de exercício físico;<sup>1,5,11-13</sup>
- Manter um sono adequado, aguardando um intervalo apropriado entre a última refeição e o deitar,<sup>1,2,4,9,10,13</sup> preferencialmente de duas a três horas;<sup>2,3,6,8,9,11</sup>
- Pernoitar com o corpo voltado para o lado esquerdo poderá ajudar a diminuir o movimento do ácido proveniente do estômago em direção ao esófago;<sup>1,11,12</sup>
- Elevar a cabeceira da cama, sobretudo no caso de indivíduos que experienciam refluxo noturno;<sup>1-4,6,8,9,11,13</sup>
- Evitar o consumo de alimentos e bebidas que possam promover o refluxo;<sup>1,4,5,8-12</sup>
- Ingerir quantidades reduzidas de alimentos, e realizar um maior número de refeições por dia,<sup>1</sup> de forma a facilitar a digestão, evitando a sensação de inchaço;<sup>12</sup>
- Mastigar bem os alimentos;<sup>1</sup>
- Ingerir preferencialmente fluidos entre as refeições e não durante.<sup>11,12</sup>

### Tratamento farmacológico

A terapêutica farmacológica está indicada em pessoas nas quais as medidas comportamentais se mostraram ineficazes na melhoria dos sintomas.<sup>2</sup> São utilizados fármacos que atuam diretamente na neutralização ou redução do ácido gástrico,<sup>2,9,10</sup> nos quais se incluem os antiácidos, os antagonistas dos receptores da histamina tipo 2 (ARH2) e os IBP.<sup>2,9,11</sup> Dependendo da sua eficácia e características farmacológicas, estes medicamentos podem ser utilizados em tratamentos agudos, intermitentes ou contínuos, consoante a condição clínica do utente.<sup>10</sup>

**Antiácidos.** Permitem um alívio rápido<sup>3,5,9,10,12</sup> dos sintomas leves e transitórios da DRGE.<sup>3,9,10</sup> Contudo, uma vez que não previnem a doença, a

sua utilidade é limitada, servindo apenas como alternativa em sintomas intermitentes,<sup>4,5</sup> ou como complemento pontual a outros tratamentos.<sup>10</sup> Os antiácidos consistem geralmente em **sais de magnésio, hidróxido de alumínio, carbonato de cálcio, ou bicarbonato de sódio**,<sup>4,5,11</sup> que atuam através da neutralização do ácido gástrico,<sup>12</sup> diminuindo a exposição da mucosa esofágica durante os episódios de refluxo.<sup>3,4,11</sup> Têm um início de ação rápido (minutos), e uma duração limitada, entre 30 a 60 minutos.<sup>4</sup> Quando usados na dose recomendada, os diferentes antiácidos apresentam uma eficácia semelhante entre si, independentemente da sua composição.<sup>3</sup> Os efeitos secundários variam consoante a formulação e são mais prováveis com doses superiores. Os antiácidos contendo sais de magnésio poderão desencadear diarreias, enquanto os sais de alumínio podem causar obstipação,<sup>3,5</sup> e o carbonato de cálcio inchaço e flatulência.<sup>3</sup> Deverá ser tida em especial atenção a utilização de sais de alumínio e magnésio em indivíduos com insuficiência renal, uma vez que pode resultar em níveis excessivos destas substâncias.<sup>3,5</sup> Também deverão ser evitados antiácidos com bicarbonato de sódio em indivíduos com insuficiência cardíaca, hipertensão ou insuficiência renal.<sup>5</sup> Os antiácidos interferem com a absorção de diversos fármacos, como a levotiroxina, ferro, itraconazol, rosuvastatina, tetraciclina e a azitromicina,<sup>3</sup> pelo que se recomenda espaçar a sua toma da de outros medicamentos entre duas a quatro horas.<sup>3,5</sup>

**ARH2.** Diminuem a secreção de ácido através da inibição do recetor da histamina de tipo 2 presente nas células gástricas parietais,<sup>4</sup> bloqueando a secreção de gastrina e ácido gástrico que ocorre após a refeição.<sup>11,12</sup> Ao contrário dos antiácidos, o seu início de ação é mais lento, atingindo concentrações máximas cerca de 2,5 horas após a administração. Contudo, a sua duração de ação é superior,<sup>12</sup> entre 4-10 horas.<sup>4</sup> Também são mais efetivos na diminuição da frequência e severidade dos sintomas de azia comparativamente aos antiácidos.<sup>3-5</sup> O desenvolvimento de taquifilaxia algumas semanas após o início do tratamento limita o seu uso prolongado,<sup>4,8-10</sup> estando, por esse motivo, indicados no tratamento pontual de sintomas em casos de acidez noturna.<sup>1-3,8,9</sup> Os ARH2 poderão ainda ser utilizados na prevenção dos sintomas de azia, se administrados 30 minutos a uma hora antes de situações em que se preveja a sua ocorrência. Atualmente, o único fármaco desta classe disponível em Portugal é a **famotidina**. A sua posologia usual é de um a dois comprimidos por dia (não excedendo os 20 mg por dia), durante um período não superior a duas semanas.<sup>14</sup> Alguns dos seus efeitos indesejáveis incluem cefaleias, fadiga e problemas digestivos, como diarreias.<sup>5,14</sup> Os ARH2 também diminuem a absorção de alguns medicamentos cuja absorção dependa do pH, como os antifúngicos azóis e a cefpodoxima. Diminuem ainda a biodisponibilidade de certos antirretrovíricos.<sup>5,14</sup>

**Protetores da mucosa gástrica.** Esta classe de fármacos encontra-se indicada no tratamento de casos leves e esporádicos, constituindo uma terapêutica de apoio aos IBP.<sup>1</sup> São exemplos o alginato de sódio<sup>4</sup> e o sucralfato.<sup>1,4,9</sup> O **alginato de sódio** é um polissacarídeo derivado de algas marinhas que forma uma goma viscosa que flutua no interior do estômago, neutralizando a bolsa de ácido pós-prandial.<sup>4,12</sup> Apresenta uma maior eficácia no alívio dos sintomas pós-prandiais em indivíduos com manifestações ligeiras da doença. É também utilizado como terapêutica complementar em pessoas com DRGE refratária.<sup>4</sup>

## Doença de refluxo gastroesofágico

DATA 2024-01-24 | AUTOR Teresa Cabeças, Farmacêutica do CIM

Em Portugal encontra-se comercializado com o estatuto de medicamento não sujeito a receita médica (MNSRM) em associações com antiácidos.

O **sucralfato** adere superficialmente à mucosa, protegendo-a e promovendo a sua cicatrização.<sup>1,4</sup> Contudo, apresenta uma curta duração de ação e eficácia reduzida comparativamente aos IBP, pelo que o seu papel no tratamento da DRGE é limitado.<sup>4,9</sup>

**IBP.** Em indivíduos cujos sintomas de DRGE sejam persistentes, sem alívio com recurso a terapêutica com antiácidos e ARH2, ou na presença de esofagite erosiva e/ou com sintomas frequentes e/ou severos que impactem a qualidade de vida, a escolha de tratamento deverá recair sobre um IBP.<sup>4,5</sup> A sua ação resulta da ligação irreversível à forma ativa da bomba de prótons (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase) inativando-a, bloqueando a via de secreção ácida pelas células parietais do estômago.<sup>3,6,9,11,12,15</sup> Comparativamente aos ARH2, os IBP induzem uma supressão ácida superior,<sup>6,11</sup> providenciando um alívio mais eficaz e duradouro dos sintomas da DRGE.<sup>3-5,11</sup> São também mais efetivos na promoção da cicatrização da esofagite erosiva, independentemente da severidade da doença, dose administrada e duração do tratamento.<sup>2,4</sup> Os IBP têm um tempo de semivida curto (maioritariamente 1 a 2 horas);<sup>6,9,11</sup> contudo, como a ligação à bomba de prótons é irreversível, a sua inibição pode persistir até 36 horas.<sup>11</sup> Os IBP são pró-fármacos, requerendo conversão ácida para se tornarem ativos.<sup>11,15</sup> Deste modo, apenas são efetivos quando as bombas de prótons estão ativas, ou seja, sobretudo no período pós-prandial,<sup>6,9,15</sup> pelo que o horário de administração é muito importante. É recomendado o tratamento com uma dose única diária,<sup>3,8,11,15</sup> 30 a 60 minutos antes de uma refeição.<sup>3,6,15</sup> Geralmente, é aconselhada a toma antes do pequeno-almoço, pois é nessa altura que existe a maior quantidade de H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase nas células parietais, devido ao período prolongado de jejum noturno.<sup>3,4,6</sup> Porém, se necessário, uma segunda dose poderá ser administrada mais tarde no mesmo dia, por exemplo, antes da refeição da tarde.<sup>2,6,9</sup> Apesar de alguns indivíduos responderem melhor a uns fármacos do que a outros, de forma geral, o alívio dos sintomas parece ser equivalente entre os vários IBP.<sup>5,8,10,15</sup> Deverá ser prescrita a dose mais baixa que seja eficaz durante o menor período de tempo.<sup>15</sup> Para os utentes com sintomas típicos da DRGE e com resposta favorável ao tratamento com IBP durante quatro a oito semanas, poderá ser feita uma redução gradual da dose até à sua suspensão.<sup>10</sup> A terapêutica de manutenção com IBP poderá estar indicada em utentes com sintomas recorrentes ou com resolução incompleta, e em pessoas com esofagite erosiva ou esfago de *Barret*.<sup>8</sup>

Atualmente, existem seis IBP disponíveis: **dexlansoprazol** (não comercializado em Portugal), **esomeprazol**, **lansoprazol**, **omeprazol**, **pantoprazol** e **rabeprazol**,<sup>2,8,11</sup> sendo que, em Portugal, dois destes inibidores têm apresentações comercializadas com o estatuto de MNSRM (omeprazol 10 mg, pantoprazol 20 mg). Alguns dos potenciais efeitos adversos dos IBP incluem cefaleias e diarreia.<sup>5,6,8,11</sup> Outros eventos menos frequentes, porém importantes, associados ao uso prolongado são: nefrite intersticial,<sup>6,8,11,15</sup> hipomagnesemia,<sup>3,6,15</sup> absorção reduzida de vitamina B12<sup>3,6,15</sup> e aumento do risco de infeção por *Clostridium difficile*.<sup>3,6,8,11,15</sup> É ainda provável que exista uma associação entre o uso de IBP e aumento do risco de fraturas osteoporóticas, sobretudo em idosos, ou na presença de outros fatores de risco.<sup>8,11</sup> Os IBP inibem a conversão do clopidogrel no seu metabolito ativo, reduzindo o seu efeito antiplaquetário, pelo que a sua administração a utentes sob terapêutica com clopidogrel poderá constituir um risco cardiovascular acrescido.<sup>5,11,16</sup> Atualmente, por falta de evidência sólida, apenas se desaconselha a utilização concomitante de clopidogrel com omeprazol e esomeprazol.<sup>16</sup> Os IBP podem diminuir a absorção de certos inibidores da protease utilizados no tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana, estando contraindicados em utentes a tomar rilpivirina. O atazanavir deverá ser evitado em indivíduos que necessitem doses diárias superiores a 20 mg de omeprazol.<sup>15</sup> A coadministração de IBP com doses elevadas de metotrexato parece retardar a sua eliminação, podendo conduzir a toxicidade se não existir uma monitorização adequada.<sup>15</sup>

### O papel do farmacêutico

A abordagem à sintomatologia do refluxo faz parte da prática diária de muitos farmacêuticos.<sup>1,12</sup> Esta condição pode ser influenciada por vários fatores de estilo de vida, incluindo a dieta e o peso corporal.<sup>12</sup> O farmacêutico poderá ter um papel relevante na promoção de medidas comportamentais, contribuindo para a diminuição da ocorrência, gravidade e magnitude dos sintomas.<sup>1,12</sup> A disponibilidade de diferentes MNSRM para o alívio do refluxo torna as farmácias em pontos de acesso únicos para aconselhamento e dispensa destes medicamentos.<sup>12</sup> É fundamental reconhecer e avaliar os fatores de risco de cada pessoa, juntamente com os sintomas descritos e a sua frequência, de forma a que possa ser realizada uma intervenção adequada, ou encaminhamento para o clínico quando justificável.<sup>1,12</sup> O farmacêutico deverá ainda informar o utente sobre o uso correto dos fármacos, sensibilizar para os possíveis efeitos adversos e detetar interações medicamentosas.<sup>11</sup>

### Referências bibliográficas

- Hoyos E, Sampedro A. Guia de actuación farmacéutica: enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria, 2021. [acedido a 29-09-23]. Disponível em: [https://www.sefac.org/system/files/2021-10/Monografia%20ERGE\\_13as.pdf](https://www.sefac.org/system/files/2021-10/Monografia%20ERGE_13as.pdf)
- Antunes C, Aleem A, Curtis SA. Gastroesophageal Reflux Disease. 2023 Jul 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. [acedido a 29-09-23]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441938/>
- Krinsky DL et al. eds. Handbook of Nonprescription Drugs, 20th ed. Washington, American Pharmacists Association, 2021.
- Kahrilas P. Medical management of gastroesophageal reflux disease in adults. UpToDate®, topic last updated: Sep 2022.
- Reflux gastro-oesophagien chez un adulte. Premiers Choix Prescrire. Actualisation: Juin 2022.
- Keung C, Hebbard G. The management of gastro-oesophageal reflux disease. Aust Prescr. 2016;39:6-10. Doi: <http://dx.doi.org/10.18773/austprescr.2016.003>.
- Kahrilas P. Clinical manifestations and diagnosis of gastroesophageal reflux in adults. UpToDate®, topic last updated: Jul 2022.
- Kellerman R, Kintanar T. Gastroesophageal Reflux Disease. Prim Care. 2017 Dec;44(4):561-573. doi: [10.1016/j.pop.2017.07.001](https://doi.org/10.1016/j.pop.2017.07.001).
- Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Am J Gastroenterol. 2022

Jan 1;117(1):27-56. doi: [10.14309/ajg.0000000000001538](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001538).

- Norma nº 019/2017- Diagnóstico e Tratamento da Doença de Refluxo Gastro Esofágico no Adulto. Direção-Geral da Saúde, Set 2017. [acedido a 29-09-23]. Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/diagnostico-e-tratamento-da-doenca-de-refluxo-gastro-esofagico-no-adulto.pdf>
- MacFarlane B. Management of gastroesophageal reflux disease in adults: a pharmacist's perspective. Integr Pharm Res Pract. 2018 Jun 5;7:41-52. doi: [10.2147/IPRP.S142932](https://doi.org/10.2147/IPRP.S142932).
- Viegas R. Managing reflux symptoms in the community pharmacy: quick reference guide for pharmacists. International Pharmaceutical Federation. 2023. [acedido a 29-09-23]. Disponível em: <https://www.fip.org/file/5436>
- Faus Dáder MJ, Gómez Martínez JC, Martínez Martínez F. Protocolos de Indicación Farmacéutica y Criterios de Derivación al Médico de Síntomas Menores. Granada, Editorial Técnica AVICAM, 2018.
- Lasa 10 mg comprimidos. Resumo das Características do Medicamento (RCM). Fev 2022 INFARMED. [acedido a 16-10-23].
- Wolfe M. Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders. UpToDate®, topic last updated: Jul 2022
- Circular Informativa nº 054/CD - Interação entre o Clopidogrel e os Inibidores da Bomba de Prótons. Infarmed. 2010 [acedido a 02/10/2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1093221/8673658.PDF/9ac93499-0836-43cb-8393-618ec3978c50?version=1.0>