

ARTIGO ORIGINAL

## Uso inapropriado de inibidores da bomba de protões num serviço de medicina interna

Suzane Ribeiro<sup>a,\*</sup>, Jamila Bathy<sup>b</sup>, Daniel Trabulo<sup>a</sup>, Marie Isabelle Cremers<sup>a</sup>,  
Ana Paula Oliveira<sup>a</sup> e Maria Ermelinda Pedroso<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Gastreterologia, Hospital São Bernardo, Setúbal, Portugal

<sup>b</sup> Serviço de Medicina Interna, Hospital São Bernardo, Setúbal, Portugal

Recebido a 30 de agosto de 2012; aceite a 4 de dezembro de 2012

Disponível na Internet a 27 de outubro de 2013

### PALAVRAS-CHAVE

Inibidores da bomba de protões;  
Uso inapropriado;  
Profilaxia;  
Impacto financeiro

### Resumo

**Introdução:** Os inibidores da bomba de protões são os agentes mais eficazes na redução da secreção ácida gástrica, sendo comum a sua utilização na profilaxia da doença ulcerosa.

**Objetivos:** O estudo pretende avaliar a prescrição de inibidores da bomba de protões num serviço de medicina, determinar se o seu uso em profilaxia é apropriado e qual o impacto financeiro associado. Do mesmo modo, no caso do uso justificado, avaliar se a via de administração adotada foi a adequada. Definir posteriormente as orientações institucionais para a utilização destes medicamentos.

**Métodos:** Foi realizado um estudo transversal, prospetivo e observacional no serviço de medicina interna de um hospital distrital, num período de 2 meses em 2011. Foram analisados todos os doentes, com idade superior a 18 anos, que iniciaram este medicamento nas primeiras 72 horas de internamento. A subpopulação em que a prescrição foi efetuada de forma profilática foi identificada e o seu uso foi avaliado. As indicações adequadas foram definidas baseando-se em guidelines internacionais do American College of Gastroenterology e do American Journal of Health-System Pharmacy. Aplicou-se simultaneamente o índice de co-morbilidades de Charlson em todos os doentes.

**Resultados:** Dos 343 doentes internados no serviço no período em análise, 186 receberam este medicamento profilaticamente, sendo que 74 (39,8%) fizeram uso sem indicação e dos restantes 112, 25 fizeram uso endovenoso inapropriadamente. A maioria dos doentes em que tal medicação foi prescrita sem indicação tinha idade superior ou igual a 70 anos ( $p < 0,001$ ) e a aplicação do índice de Charlson demonstrou que estes doentes não apresentavam maior número de co-morbilidades (índice médio = 1,68).

O custo da utilização inapropriada deste medicamento no serviço de medicina foi de 483,28 euros neste período. Estima-se que, no ano de 2011, foram gastos inapropriadamente cerca de 3.000 euros, que correspondem a aproximadamente 9% do custo total do hospital com este fármaco.

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [suzane.moura@hotmail.com](mailto:suzane.moura@hotmail.com) (S. Ribeiro).

**Conclusão:** Este estudo mostra que o uso de inibidores da bomba de prótons em doentes não críticos é muitas vezes desnecessário e resulta num aumento significativo dos custos. A implementação de normas de orientação clínica é essencial para o uso mais racional dos medicamentos.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

## KEYWORDS

Proton pump inhibitors;  
Inappropriate use;  
Prophylaxis;  
Financial impact

## Inappropriate use of Proton Pump Inhibitors in an internal medicine service

### Abstract

**Introduction:** Proton pump inhibitors are the most effective medication for reducing gastric acid secretion, and are commonly utilized for the prophylaxis of ulcerative disease.

**Objective:** This study aims to evaluate the prescription of Proton Pump Inhibitors in an internal medicine department, to determine whether its use in prophylaxis is appropriate and what is the financial impact associated. Similarly, in the case of justified use, to assess whether the administration route adopted was appropriate. Define subsequently institutional guidelines for the use of these drugs.

**Methods:** A cross-sectional, prospective and observational study was conducted in an internal medicine department of a District Hospital in a two-month period in 2011. We performed an analysis of all patients, aged 18 years and older, who started this medication in the first 72 hours of admission. We identified the subgroup in which this agent was prescribed for prophylactic reasons and its use was evaluated. The appropriate indications were defined based on international guidelines of the American College of Gastroenterology and the American Journal of Health-System Pharmacy. Simultaneously, the Charlson's Comorbidity Index was applied in all patients.

**Results:** Of 343 patient admissions during this two-month period, 186 patients received this medication prophylactically, and from this group, 74 (39.8%) did not meet the criteria for its use, while from the remaining 112, twenty-five received intravenous form inappropriately. Most patients who initiate this agent without indication aged more than 70 years ( $p < .001$ ) and the application of Charlson's Comorbidity Index showed that these patients did not have a greater number of comorbidities (mean index = 1.68).

The cost of inappropriate use in this internal medicine department was € 483.28 in this 2-month period, and the estimated cost of unjustified use of Proton Pump Inhibitors in 2011 was approximately € 3000, which represents around 9% of the total cost of the Hospital with this medication.

**Conclusion:** This study demonstrates that the use of Proton Pump Inhibitors in non-critical patients is often unnecessary and results in significant financial impact. Development of clinical guidelines is essential for the rational use of medicines.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introdução

Os inibidores da bomba de prótons (IBP) são os medicamentos mais amplamente utilizados para suprimir a secreção ácida gástrica<sup>1</sup>. Esta classe de medicamentos está indicada no tratamento da doença ulcerosa péptica (DUP), na doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), na esofagite erosiva, na síndrome de Zollinger-Ellison, no Esófago de Barrett e na hemorragia digestiva alta por úlcera<sup>2</sup>.

Os IBP são frequentemente prescritos por motivos inadequados e por um período de tempo que muitas vezes ultrapassa o recomendado<sup>3,4</sup>. O aumento dramático do seu uso ao longo dos últimos anos tem levantado preocupações relativas à sua prescrição desnecessária, ao custo associado e aos riscos potenciais, uma vez que há uma taxa elevada de uso indevido desses medicamentos<sup>2,5</sup> de acordo com critérios estabelecidos pelas sociedades científicas. Os gastos elevados dos serviços de saúde têm justificado o desenvol-

vimento de inúmeros estudos e planos de ação destinados a fomentar o uso racional de medicamentos. Para além do impacto económico, há uma crescente evidência sobre os efeitos colaterais e o perfil de segurança destes medicamentos.

Os estudos cujo objetivo é avaliar a prescrição médica são ferramentas úteis para o profissional de saúde e também para gestores interessados em melhorar a qualidade assistencial. Detetar padrões de prescrição fracamente justificados ou claramente incorretos permite concentrar esforços na orientação e implementação de medidas que visam melhorar a eficiência do plano de tratamento. Uma vez que na literatura há poucos estudos disponíveis sobre o uso inapropriado dos IBP de forma profilática, conduzimos uma avaliação da sua utilização num hospital distrital para determinar a adequação do seu uso na profilaxia da doença ulcerosa péptica e na prevenção da úlcera de stress e o impacto financeiro associado.

## Objetivos

O estudo pretende avaliar a prescrição de IBP nos doentes internados na Enfermaria e nos Cuidados Intermédios do Serviço de Medicina Interna do Hospital de São Bernardo, determinar se o seu uso na profilaxia é apropriado e qual o impacto financeiro associado. Do mesmo modo, no caso de uso justificado, avaliar se a via de administração adotada (endovenosa vs oral) foi a adequada. Elaborar e implementar uma norma de orientação clínica para a prescrição de IBP no hospital.

## Métodos

Foi realizado um estudo transversal, prospetivo e observacional, na Enfermaria e nos Cuidados Intermédios do Serviço de Medicina do Hospital de São Bernardo em Setúbal, nos meses de agosto e setembro de 2011. A obtenção de consentimento informado não foi necessária uma vez que o estudo se baseou apenas na observação do processo clínico e da terapêutica do doente. Neste período foram analisados todos os pacientes hospitalizados, com idade acima de 18 anos e que iniciaram IBP nas primeiras 72 horas de internamento.

Os registos de farmácia foram posteriormente consultados para determinar a formulação de IBP utilizada (oral vs venosa) e a respetiva duração.

Os dados demográficos, clínicos, analíticos assim como a lista de medicamentos utilizados em ambulatório e no hospital, além de informação sobre eventual prescrição de IBP no momento da alta foram coletados. O uso do medicamento foi considerado justificado se estivesse de acordo com guidelines internacionais do American College of Gastroenterology<sup>6</sup> e do American Society of Health-System Pharmacy<sup>7</sup>. Foram previamente definidas indicações para o uso profilático desta classe de medicamentos, com base nas recomendações destas 2 sociedades científicas.

Assim, a profilaxia da doença ulcerosa péptica (DUP) estaria indicada nos doentes com risco elevado (múltiplos fatores de risco, história prévia de doença ulcerosa complicada) ou moderado (presença de um ou mais fatores de risco)<sup>6</sup>:

### Risco elevado

- História prévia de doença ulcerosa complicada (principalmente se recente)
- Presença de múltiplos (> 2) fatores de risco

### Risco moderado (1-2 fatores de risco)

- Idade > 65 anos
- Dose elevada de AINE
- História prévia de doença ulcerosa não-complicada
- Tratamento com aspirina, corticoide ou anticoagulante concomitante

Por outro lado, as indicações consideradas aceitáveis para a prevenção da úlcera de stress foram as seguintes<sup>7</sup>:

- Ventilação mecânica (> 48 horas)
- Acidose respiratória grave
- Coagulopatia
- Insuficiência renal
- Hipoperfusão (sépsis, choque, disfunção de órgão)
- Uso de corticoides
- Lesão cerebral/medula espinhal
- Queimaduras graves (área superfície corporal > 35%)

Foram selecionados para o estudo os doentes internados no referido serviço, no período em análise, que realizaram IBP profilaticamente. Os doentes que faziam uso de IBP por motivos terapêuticos e os que tinham história de DRGE foram excluídos.

Os doentes que receberam IBP para profilaxia e cujo uso foi considerado apropriado foram subclassificados como tendo (a) indicação para profilaxia de DUP e/ou (b) indicação para prevenção de úlcera de stress.

A análise do custo foi efetuada com base na duração do uso inapropriado (oral ou endovenoso) e na utilização de formulação venosa não justificada.

Aplicou-se simultaneamente o índice de co-morbilidades de Charlson, cuja função é predizer a mortalidade em 10 anos de acordo com as patologias associadas<sup>8</sup>. Este índice foi aplicado nos 2 grupos, com o propósito de avaliar se o número de comorbilidades tinha alguma influência na decisão do uso de IBP.

Os dados foram analisados através do programa estatístico SPSS (versão 18.0).

## Resultados

Dos 343 doentes internados no serviço no período em análise, 186 realizaram IBP profilaticamente, sendo que em 74 (39,8%) o seu uso foi considerado inapropriado e dos restantes 112, 25 fizeram uso endovenoso injustificado. Detalhes demográficos e clínicos estão apresentados na tabela 1. Na subpopulação em que a prescrição profilática foi

**Tabela 1** Dados demográficos e clínicos

	Uso inapropriado	Uso apropriado
<i>Idade</i>		
Média (anos)	69,5 (17-95)	76,20 (23-96)
<i>Sexo</i>		
Homem (%)	46 (62,2)	63 (56,3)
Mulher (%)	28 (37,8)	49 (43,8)
<i>Duração do uso de IBP</i>		
Média (dias)	8,2	10,3
Variação (dias)	1-26	1-62
<i>Demora média</i>		
Média (dias)	10	12,8
Variação (dias)	2-28	2-111
<i>Índice de Charlson</i>		
< 3 (%)	57 (77)	66 (58,9)
≥ 3 (%)	17 (23)	46 (41,1)

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

**Tabela 2** Uso profilático apropriado

Uso apropriado	112 (100%)
<i>Profilaxia da doença ulcerosa péptica</i>	55(49,1)
Idade > 65anos + uso de AAS	31
Idade > 65 anos + anticoagulação oral	14
Idade > 65 anos + AINE	5
Idade > 65 anos + 2 fatores de risco	5
<i>Profilaxia da úlcera de stress</i>	35(31,2)
Insuficiência renal	15
Corticoterapia	5
Sépsis	6
VM > 48 h	4
Lesão cerebral	3
Acidose respiratória grave	2
<i>Profilaxia da doença ulcerosa péptica e profilaxia da úlcera de stress</i>	22 (19,6)
Uso endovenoso inadequado	25

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: anti-inflamatórios não-esteroides; VM: ventilação mecânica.

considerada adequada, 57 (51%) doentes receberam IBP provavelmente para a profilaxia da úlcera de stress (tabela 2) enquanto 77 (68,7%) para a profilaxia da doença ulcerosa péptica. Vinte e dois doentes apresentavam indicação tanto para a profilaxia da úlcera de stress como para a doença ulcerosa péptica.

Os diagnósticos mais comuns entre os doentes com uso inadequado de esomeprazol foram pneumonia e infeção do trato urinário (tabela 3).

A maioria dos doentes em que foi prescrito IBP sem indicação tinha idade superior ou igual a 70 anos ( $p < 0,001$ ) e a aplicação do índice de Charlson demonstrou que este grupo de doentes não apresentava um maior número de comorbilidades (índice médio = 1,68). A duração de utilização de IBP, a demora média e o uso de IBP em ambulatório não tiveram diferença significativa nos 2 grupos (tabela 4).

Relativamente ao uso prévio de medicação antissecretora em ambulatório, observou-se que aproximadamente 18% dos doentes que receberam profilaxia inadequada já faziam uso de IBP em ambulatório (fig. 1) sem haver, contudo, qualquer informação no processo clínico que justificasse a manutenção do fármaco durante o internamento.

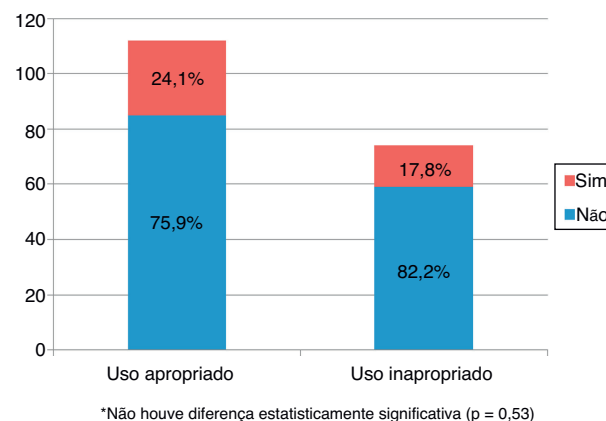
**Tabela 3** Diagnósticos mais comuns nos doentes com uso inadequado

Diagnósticos	Frequência % (N = 74)
Pneumonia da comunidade	31
Infeção do trato urinário	14,8
Insuficiência cardíaca descompensada	10,8
AVC isquémico	6,7
Síndrome coronária aguda	5,4
Pneumonia associada aos cuidados de saúde	5,4
Pancreatite aguda	4
Outros	21,9

AVC: acidente vascular cerebral.

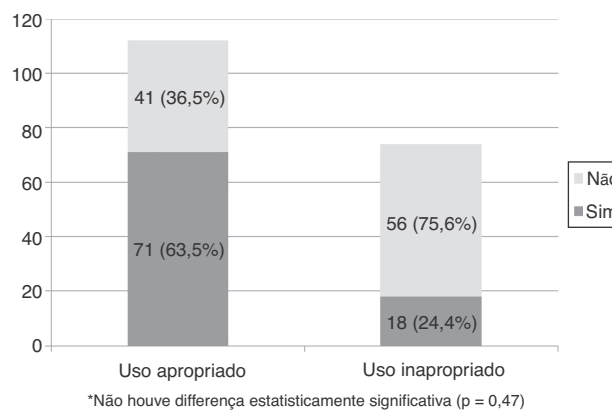
**Tabela 4** Análise dos fatores potencialmente preditivos para uso inadequado

Variável	Análise univariada
Idade > 70 anos	$p < 0,001$
Sexo feminino	$p = 0,45$
Uso de AAS em ambulatório	$p < 0,001$
Índice de Charlson $\geq 5$	$p = 0,37$
Demora média	$p = 0,48$
Duração de utilização de IBP	$p = 0,15$
Uso prévio de IBP	$p = 0,53$

**Figura 1** Uso prévio de IBP.

Dos doentes que receberam profilaxia com IBP de forma inadequada durante o internamento, 18 (24,4%) tiveram alta com a recomendação de manter esta medicação ou iniciá-la (fig. 2). Assumindo que haja adesão completa dos doentes à terapêutica prescrita, esta prática acarreta um aumento dos custos de saúde do Estado, uma vez que os IBP estão entre os medicamentos com comparticipação.

O custo da utilização inadequada de IBP no serviço de medicina foi de 483,28 euros no período avaliado (tabela 5). Tendo em conta este valor, estima-se que no ano de 2011 foram gastos inadequadamente cerca de 3.000 euros, que correspondem a aproximadamente 9% do custo total de IBP em todo o hospital (à exceção do serviço de urgência).

**Figura 2** Alta medicada com IBP.

**Tabela 5** Análise do impacto financeiro

	Custo
Valor de uma cápsula de esomeprazol	0,07 €
Valor de uma fórmula endovenosa de esomeprazol	1,55 €
Uso endovenoso inadequado (uso oral indicado)	254,66 €
Uso de IBP sem indicação (oral ou endovenoso)	228,62 €
Custo desnecessário no período avaliado no serviço medicina	483,28 €
Custo desnecessário estimado no período de um ano no serviço de medicina	2.899,68 €
Custo total do serviço de medicina em 2011	7.449,49 €
Custo total do hospital com a prescrição de IBP em 2011	33.073,97 €

## Discussão

Vários estudos publicados anteriormente demonstraram que há sobreutilização de medicamentos para supressão ácida em doentes hospitalizados<sup>9-11</sup>.

No nosso estudo, quase metade (45,7%) dos doentes admitidos na enfermaria e nos cuidados intermédios de medicina receberam esomeprazol de forma profilática. Em grande parte destes doentes (39,8%), a profilaxia com IBP foi desnecessária. De salientar que, em 25 doentes (13,4%) cuja profilaxia estava indicada, foi utilizada a formulação endovenosa, sem haver contudo qualquer contra-indicação para o seu uso oral. Esta prática resultou numa elevação substancial dos custos, que pode ser evitada com a implementação de normas de orientação clínica.

Não existem estudos sobre a prevalência de úlcera de stress em doentes não-críticos. O que hipoteticamente acontece na prática clínica é que estes doentes muitas vezes apresentam ou já apresentaram em determinada altura do internamento, algumas das indicações para a profilaxia dessa entidade. Enquanto as diretrizes para profilaxia de úlcera de stress em doentes críticos estão bem definidas na literatura médica, o mesmo não ocorre para doentes não-críticos. Na realidade, o uso de IBP não está restrito a doentes internados em unidades de cuidados intensivos, provocando um consumo excessivo desses medicamentos e aumento inerente dos custos. Há que referir que as «guidelines» da American Society of Health-System Pharmacy não incluem recomendações sobre o uso desta classe de fármacos na profilaxia da úlcera de stress, no entanto, é provável que sejam os medicamentos mais frequentemente utilizados para este fim. Essas «guidelines» preconizam que a escolha entre os agentes antissecretores seja fundamentada nas orientações específicas de cada instituição, uma vez que há escassez de estudos controlados e randomizados que justifiquem o uso dos IBP como primeira linha na profilaxia da úlcera de stress tanto em ambiente de cuidados intensivos como em enfermaria. Heidelbaugh e Inadomi<sup>12</sup> realizaram uma análise retrospectiva de processos clínicos num serviço de medicina. Dos 1.769 doentes avaliados, 391 (22,1%) rece-

beram terapêutica de supressão ácida para a profilaxia da úlcera de stress sem indicação, sendo que destes, 54% tiveram alta com prescrição de medicação antissecretora. Uma análise económica destes dados estimou que o custo associado com a profilaxia inapropriada foi de mais de 11 mil dólares durante um período de 4 meses. Assumindo uma adesão total à prescrição para ambulatorio, o custo estimado num ano foi superior a 67 mil dólares<sup>12</sup>.

Entre os doentes que receberam corretamente IBP para a profilaxia da doença ulcerosa péptica, a maioria (33%) tinha mais que 70 anos e estava sob terapêutica com AAS. Muitos doentes no subgrupo do uso inapropriado, apesar de receberem terapêutica com algum tipo de AINE (incluindo o AAS), não preenchiam todos os critérios (idade, uso associado de corticoides, anticoagulação oral) para a prescrição ser considerada adequada.

O nosso estudo realça a prática comum da sobreutilização dos IBP num serviço de medicina e talvez represente uma realidade, que não se limita a este serviço deste hospital em particular. Uma razão para a utilização generalizada dos IBP talvez seja a taxa reduzida de efeitos colaterais associados com estes medicamentos, principalmente quando administrados por um período menor que 2 semanas, o que corresponde à maioria dos casos neste estudo. No entanto, a frequência e a gravidade dos efeitos adversos podem ser maiores nos idosos, nos doentes desnutridos e principalmente naqueles com insuficiência renal. Há também cada vez mais evidência de que a redução da secreção ácida gástrica pode ter um efeito negativo na absorção mineral e no metabolismo<sup>13</sup>, incluindo a má absorção do cálcio, que resulta num maior risco de fraturas ósseas<sup>14</sup> e pode também estar associada a um maior risco de pneumonia adquirida na comunidade<sup>15,16</sup> e de infeção por *Clostridium difficile*<sup>17,18</sup>.

O uso de IBP de forma profilática esteve presente em mais da metade (54,2%) dos doentes internados no período avaliado, sendo que destes, 39,8% receberam esse medicamento de forma inapropriada. O custo total suportado pelo hospital (com exceção do serviço de urgência) com o esomeprazol durante o ano de 2011 foi de 33.073,97 euros, sendo provável que, à semelhança do serviço de medicina, muitos doentes não apresentassem indicação que justificasse a sua utilização nos outros serviços. Estudos como o nosso são necessários face à conjectura atual do país, uma vez que o documento de estratégia orçamental tem como meta uma redução dos custos operacionais dos hospitais, centros hospitalares e unidades locais de saúde integrados no sector empresarial do Estado de 11% em relação ao valor de 2011.

Este trabalho enfatiza a utilização excessiva e desnecessária de IBP em doentes não-críticos. Esta prática resulta num aumento dos custos de saúde para a instituição, para o doente e para todos os contribuintes de uma forma geral e adicionalmente poderá provocar um maior número de complicações e efeitos adversos. A prescrição desse tipo de medicamento foi bastante elevada no período em análise, sendo o seu uso profilático inapropriado em mais de 1/3 dos doentes internados. Além disso, 25,4% destes doentes tiveram alta com recomendação de manter IBP em ambulatorio. Os resultados do presente estudo sugerem que provavelmente um número considerável de prescrições desnecessárias de medicamentos antissecretores na prática geral são iniciados no hospital. Com base nos resultados

obtidos foi elaborada, conjuntamente pelo serviço de medicina interna e serviço de gastroenterologia, uma norma de orientação clínica (NOC) para todo o nosso centro hospitalar, implementada em novembro de 2011, estando previstas auditorias à sua prática. O desenvolvimento de diretrizes padronizadas com o objetivo de promover uma utilização mais racional e criteriosa dos medicamentos, não só evitará despesas desnecessárias como certamente terá um resultado positivo na segurança dos doentes.

## Responsabilidades éticas

**Proteção de pessoas e animais.** Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

**Confidencialidade dos dados.** Os autores declaram ter seguido os protocolos de seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes e que todos os pacientes incluídos no estudo receberam informações suficientes e deram o seu consentimento informado por escrito para participar nesse estudo.

**Direito à privacidade e consentimento escrito.** Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Bibliografia

- Metz DC. Potential uses of intravenous proton pump inhibitors to control gastric acid secretion. *Digestion*. 2000;62:73–81.
- Guda NM, Noonan M, Kreiner MJ, Partington S, Vakil N. Use of intravenous proton pump inhibitors in community practice: An explanation for the shortage? *Am J Gastroenterology*. 2004;34:1233–7.
- Naunton M, Peterson GM, Bleasel MD. Overuse of proton pump inhibitor. *J Clin Pharm Ther*. 2000;25:333–40.
- Pohland CJ, Scavnicky SA, Lasky SS, Good CB. Lansoprazole overutilization: Methods for step-down therapy. *Am J Manag Care*. 2003;9:353–8.
- Parente F, Cucino C, Gallus S, Bargiggia S, Greco S, Pastore L, et al. Hospital use of acid-suppressive medications and its fall-out on prescribing in general practice: A 1-month survey. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:1503–6.
- Frank LL, Francis KLC, Eamonn MMQ, The Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:728–38.
- Allen ME, Kopp BJ, Erstad BL. Stress ulcer prophylaxis in the postoperative period. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61:588–96.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–83.
- Nasser SC, Nassif JG, Dimassi HI. Clinical and cost impact of intravenous proton pump inhibitor use in non-ICU patients. *World J Gastroenterol*. 2010;16:982–6.
- Perwaiz MK, Posner G, Hammoudeh F, Schmidt F, Neupane N, Enriquez D, et al. Inappropriate use of intravenous PPI for stress ulcer prophylaxis in an Inner City Community Hospital. *J Clin Med Res*. 2010;2:215–9.
- Yachimski PS, Farrell EA, Hunt DP, Reid AE. Proton pump inhibitors for prophylaxis of nosocomial upper gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med*. 2010;170:779–83.
- Heidelbaugh JJ, Inadomi JM. Magnitude and economic impact of inappropriate use of stress ulcer prophylaxis in non-ICU hospitalized patients. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2200–5.
- Insogna KL. The effect of proton pump-inhibiting drugs on mineral metabolism. *Am J Gastroenterology*. 2009;104:52–4.
- Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*. 2006;296:2947–53.
- Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M. Meta-analysis: Proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:1165–77.
- Eurich DT, Sadowski CA, Simpson SH, Marrie TJ, Majumdar SR. Recurrent community-acquired pneumonia in patients starting acid-suppressing drugs. *Am J Med*. 2010;123:47–53.
- Cunningham R, Dale B, Undy B, Gaunt N. Proton pump inhibitors as a risk for *Clostridium difficile* diarrhea. *J Hosp Infect*. 2003;54:243–5.
- Aseeri M, Schroeder T, Kramer J, Zackula R. Gastric acid suppression by proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2308–13.