Anais do Congresso Brasileiro de Iniciação Científica
(https://periodicos.unisanta.br/COB)

ISSN 2317-1316

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12 EM IDOSOS: O IMPACTO DO USO CRÔNICO DE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS, ANTAGONISTAS H2 E METFORMINA

VITAMIN B12 DEFICIENCY IN THE ELDERLY: THE IMPACT OF CHRONIC USE OF PROTON PUMP INHIBITORS, H2 ANTAGONISTS, AND METFORMIN

Andressa Alves dos Santos, Juliana De Souza Sambra Rodrigues, Valter Garcia Santos

Universidade Santa Cecília, Faculdade de Ciências da Saúde, Curso de Farmácia
E-mail para contato: juliana10sambra@gmail.com , andressaalvess.3001@gmail.com

RESUMO – A deficiência de vitamina B_{12} é altamente prevalente na população geriátrica, acarretando graves manifestações neuropsiquiátricas e hematológicas. O objetivo deste trabalho foi analisar os mecanismos que levam a essa hipovitaminose pelo uso crônico de inibidores da bomba de prótons, bloqueadores H2 e metformina. Ttata-se de revisão integrativa da literatura desenvolvida através de busca digital nas bases PubMed, SciELO e LILACS. Os supressores gástricos diminuem o ácido impedindo a liberação da cobalamina alimentar, enquanto a metformina interfere na absorção intestinal via receptor cubilina. Evidencia-se a urgência do diagnóstico precoce e do acompanhamento farmacoterapêutico para mitigar danos neurológicos crônicos e irreversíveis.

Palavras-chave: Idoso; Vitamina B_{12}; Deficiência de vitamina B_{12}; Inibidores da bomba de prótons; Metformina.

ABSTRACT – Vitamin B12 deficiency is highly prevalent in the geriatric population, leading to serious neuropsychiatric and hematological manifestations. This study aimed to analyze the mechanisms underlying this hypovitaminosis associated with the chronic use of proton pump inhibitors, H2 blockers, and metformin. It is an integrative literature review conducted via digital searches in the PubMed, SciELO, and LILACS databases. Gastric suppressants reduce acidity, thereby inhibiting the release of dietary cobalamin, whereas metformin interferes with intestinal absorption via the cubilin receptor. The findings highlight the urgent need for early diagnosis and pharmacotherapeutic monitoring to mitigate chronic, irreversible neurological damage.

Keywords: Older adults; Vitamin B_{12}; Vitamin B_{12} deficiency; Proton pump inhibitors; Metformin.

ISSN 2317-1316

1. INTRODUÇÃO

A deficiência de vitamina B_{12} é frequente entre as pessoas idosas, atingindo prevalência superior a 20%, entretanto suas manifestações clínicas iniciais são sutis. O diagnóstico, cujo retardo pode provocar sérias doenças neuropsiquiátricas e hematológicas, é fundamental para garantir a qualidade de vida do idoso (FUTTERLEIB; CHERUBINI, 2006). A vitamina B_{12} É um micronutriente essencial solúvel em água, indispensável para o metabolismo de todas as células do organismo. (MENEGARDO et al., 2020).

O envelhecimento é um processo normal que ocorre durante o ciclo de vida de uma pessoa. Em 2050, 22% da população mundial terá mais de 60 anos e 426 milhões de pessoas terão 80 anos ou mais. Considerando essa mudança demográfica, é crucial compreender as alterações fisiológicas no sistema gastrointestinal (GI) que ocorrem durante o envelhecimento. Essas alterações podem comprometer a função GI, contribuindo para o risco de desnutrição. A perda de neurônios entéricos e células de Cajal intersticiais afeta a motilidade GI, causando esvaziamento gástrico mais lento e alteração do trânsito intestinal. Ao mesmo tempo, ocorre um aumento do pH gástrico devido à redução da secreção ácida, além da degeneração e encurtamento das vilosidades intestinais, o que reduz a área de superfície absortiva e aumenta o risco de desnutrição na população geriátrica. (QUIJADA et al., 2026).

As causas da deficiência de vitamina B_{12} estão principalmente ligadas à ingestão alimentar inadequada ou a condições que prejudicam a absorção, como a deficiência do fator intrínseco e cirurgias gastrointestinais. Além disso, a gastrite atrófica crônica e o uso de certos medicamentos também foram associados à redução das concentrações de vitamina B_{12}. Dada a natureza frequentemente multifatorial da deficiência de vitamina B_{12} em idosos, a suplementação com baixas doses pode não corrigir completamente a deficiência. (TILLEMANS et al., 2026). As manifestações clínicas da deficiência de vitamina B_{12} na pessoa idosa são inespecíficas e variáveis, geralmente ausentes e de difícil identificação, frequente em doenças crônicas comuns com envelhecimento, especialmente em portadores de demência. (MENEGARDO et al., 2020).

Diversos medicamentos foram investigados ao longo dos anos em relação à deficiência de vitamina B_{12}. Acredita-se que os inibidores da bomba de prótons (IBPs) e os bloqueadores

ISSN 2317-1316

dos receptores H_2 reduzam a absorção de vitamina B_{12}, uma vez que a acidez gástrica adequada em combinação com a pepsina, é necessária para liberar a vitamina B_{12} ligada aos alimentos, uma etapa essencial para sua absorção. (TILLEMANS et al., 2026).

Os IBP são amplamente utilizados pela maioria da população mundial como medicamentos supressores de ácido, e a maioria dos pacientes que o recebem fazem por pelo menos um ano sem uma indicação clara. Entre 700 medicamentos diferentes, os inibidores da bomba de prótons também foram relatados como causadores de danos intestinais e alterações adversas na microbiota intestinal, afetando vários mecanismos, incluindo má absorção, alterações autoimunes e outras complicações microscópicas. (MUMTAZ et al., 2022)

Pacientes que continuam a tomar inibidores da bomba de prótons (IBPs) por um longo período apresentam diminuição da secreção de ácido gástrico e redução da absorção de vitamina B_{12}. Essa afirmação é corroborada por algumas revisões sistemáticas e meta-análises, bem como por um número substancial de estudos populacionais que demonstram o aumento do risco de deficiência de vitamina B_{12} em pacientes que tomam IBPs em doses de 1,5 comprimidos por dia durante mais de 2 anos. (MUMTAZ et al., 2022).

A terapia de supressão ácida abrange uma ampla gama de medicamentos, incluindo bloqueadores dos receptores H_2, bem como IBPs, que causam deficiência de vitamina B_{12}, independentemente de os agentes serem da mesma classe ou de classes diferentes. (DAMODARAN et al., 2021) Considerando a duração do tratamento, diversos estudos demonstram resultados diferentes dos esperados. Os IBP, como o Omeprazol, se usados por mais de 6 meses, podem causar manifestações clínicas de deficiência de Vitamina B_{12}, incluindo neurotoxicidade e declínio cognitivo por mecanismos de estresse oxidativo. (DRIES et al., 2022) essencial para uma ampla gama de processos no corpo humano, a vitamina B_{12} (cobalamina) é um nutriente que provém exclusivamente de fontes exógenas, especialmente de produtos de origem animal. (LAM et al., 2013) Portanto, sua deficiência pode prejudicar o sistema hematopoiético e nervoso, afetando o processo de maturação celular, o que leva à lise celular. Em decorrência disso, podem surgir condições patológicas, como anemia megaloblástica e lesões no sistema nervoso, que neste último caso podem se manifestar clinicamente por perda de memória, confusão, delírio, alucinações ou mesmo psicose. (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2018).

ISSN 2317-1316

Avitamina B_{12} é a mais complexa das vitaminas, contém um microelemento, o cobalto que, na B_{12} purificada, está ligado a um grupo cianeto. (FUTTERLEIB; CHERUBINI, 2006) A vitamina B_{12} é absorvida de alimentos de origem animal por meio de uma série de etapas coordenadas que envolvem o estômago, os intestinos e o pâncreas. No estômago, a B_{12} é liberada das proteínas alimentares e inicialmente ligada à haptocorrina. No duodeno, as proteases pancreáticas degradam a haptocorrina e a alteração do pH permite que a B_{12} se ligue ao fator intrínseco. Finalmente, no íleo distal, o complexo B_{12}- fator intrínseco é captado pelo receptor cuban.(TILLEMANS et al., 2026).

A síntese da vitamina B_{12} não é realizada por animais ou plantas, somente certos microrganismos são capazes de sintetizá-la. Os humanos são incapazes de sintetizar esta vitamina e, portanto, completamente dependentes da dieta para sua obtenção. No organismo humano, a absorção de vitamina B_{12} já inicia na boca, por ação da saliva, e continua até o final do intestino delgado. Neste processo, várias proteínas são necessárias à captação da B_{12}. (FUTTERLEIB; CHERUBINI, 2006).

Idosos apresentam risco aumentado de desenvolver deficiência de vitamina B_{12} (cobalamina), sendo presente em 12% desta população na comunidade no estudo de coorte de Framingham. Já entre idosos institucionalizados, essa deficiência varia entre 30-40%. Esta deficiência associada com ao envelhecimento típico, pode estar aumentada em 4,5 vezes naqueles que fazem uso de medicamentos. (MENEGARDO et al., 2020).

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) são os supressores de ácido mais eficazes e são a principal escolha para o tratamento de distúrbios do trato digestivo, como a doença do refluxo gastroesofágico e a úlcera péptica. Nas doses típicas, esta classe de medicamentos diminui de 80 a 95% a produção diária de ácido gástrico e é constituída por seis inibidores disponíveis comercialmente para uso clínico: omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, rabeprazol e pantoprazol. (DRIES et al., 2022).

O uso de medicamentos como IBP e antagonistas dos receptores H_2 da histamina tem sido associado a baixos níveis de vitamina B_{12} e deficiência. Isso se deve à diminuição da secreção de ácido gástrico no estômago e ao fato de que a vitamina B_{12} precisa ser liberada das proteínas da dieta por enzimas gástricas que requerem ácido clorídrico (HCl). O uso de metformina também tem sido associado à diminuição dos níveis séricos de vitamina B_{12}, definidos como

ISSN 2317-1316

<400 pg/mL, dependendo do tempo e da dose, sendo o risco mais significativo de deficiência associado ao uso prolongado e a altas doses do medicamento. (FUTTERLEIB; CHERUBINI, 2006).

A deficiência de vitamina B_{12} é comumente tratada ou prevenida por meio de administração intramuscular (IM) ou oral (OP) mensal. Diversos estudos compararam a eficácia dos tratamentos com vitamina B_{12} por via intramuscular e oral em idosos; entretanto, em termos de adesão ao tratamento, a preferência do paciente pode ser um fator decisivo para determinar a via de administração. (QUIJADA et al., 2026).

A relação entre o uso prolongado de omeprazol e possível dano cognitivo também foi investigada, mas o caminho dessa relação ainda não está claro. (DRIES et al., 2022).

Casos de pacientes sem má absorção grave, o manejo a longo prazo com alta dose oral de vitamina B_{12} (1000–2000 mcg diários) é eficaz e pode ser considerado alternativa às injeções devido à maior conveniência e adesão. Por outro lado, as injeções IM são frequentemente caras, invasivas e exigem profissionais de saúde treinados.(QUIJADA et al., 2026).

Como objetivo iremos analisar os mecanismos fisiológicos e farmacológicos que levam a deficiência de vitamina B_{12} em idosos causadas pelo uso crônico de IBPs, bloqueadores H_2 e metformina, discutindo a importância do diagnóstico precoce e das vias de suplementação para evitar danos neurológicos e hematológicos irreversíveis.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia aplicada será de revisão integrativa de literatura, de caráter exploratório e qualitativo. A busca será realizada com base na estratégia PICO para delimitar o escopo da pesquisa, utilizando a pergunta norteadora: *De que forma o envelhecimento gastrointestinal e o uso crónico de IBPs, antagonistas* H_2 *e metformina influenciam a deficiência de vitamina* B_{12} *em idosos, e qual a relevância do diagnóstico precoce?*.

A busca de dados será realizada por meio de consulta digital às principais bases de dados da área da saúde: PubMed/MEDLINE, SciELO e LILACS, utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH) combinados com os operadores booleanos *AND* e *OR:*

ISSN 2317-1316

Idoso OR Idosos *AND* Inibidores da Bomba de Prótons OR Metformina OR Antagonistas dos Receptores Histamínicos H_2 *AND* Vitamina B_{12} OR Deficiência de Vitamina B_{12}.

Os critérios de Inclusão adotados são artigos originais (ensaios clínicos, estudos de coorte, caso-controlo e transversais) e revisões sistemáticas; publicados nos idiomas português, inglês ou espanhol; com texto completo disponível na íntegra; que abordem diretamente a relação entre os fármacos citados e a hipovitaminose B12 na população geriátrica e os Critérios de Exclusão: Editoriais, cartas ao editor, resumos de congressos, estudos realizados exclusivamente em populações jovens (menores de 60 anos) ou que não correlacionaram o uso dos medicamentos com o metabolismo da cobalamina.

Os artigos pré-selecionados foram submetidos a uma leitura detalhada dos títulos e resumos. Aqueles que preencheram os critérios serão lidos na íntegra para a extração dos dados. Os dados extraídos serão agrupados por afinidade temática e analisados de forma descritiva e qualitativa.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A B_{12} é um importante elo entre a geriatria e a hematologia, já que sua deficiência é muito frequente em indivíduos idosos. Além das alterações nos processos proliferativos dos glóbulos vermelhos, muitos estudos têm relacionado a deficiência de B_{12} com alterações neurológicas, sendo que o aumento do nível plasmático de homocisteína, segundo Seshadri, é um forte fator independente de risco para o desenvolvimento de demência e doença de Alzheimer. A prevenção é possível, desde que sejam avaliados os valores séricos de B_{12}. (FUTTERLEIB; CHERUBINI, 2006).

As manifestações clínicas da deficiência de vitamina B_{12} na pessoa idosa são inespecíficas e variáveis, geralmente ausentes e de difícil identificação, frequente em doenças crônicas comuns com envelhecimento, especialmente em portadores de demência. Por outro lado, apresenta baixa sensibilidade dos biomarcadores ácido metilmalônico e homocisteína plasmática em decorrência da diminuição da filtração glomerular, porém, se não tratada, pode causar anemia e alterações neurológicas, as quais são progressivas e potencialmente fatais. (MENEGARDO et al., 2020) Após os 70 anos, a absorção diminui e a deficiência ocorre com

ISSN 2317-1316

maior frequência devido à atrofia gástrica relacionada à idade, à diminuição da produção de ácido gástrico, à redução da secreção do fator intrínseco e à ingestão inadequada de vitamina B_{12} na dieta. (QUIJADA et al., 2026).

Os sintomas iniciais da deficiência de B_{12} são frequentemente inespecíficos e sutis, como fraqueza muscular, fadiga, comprometimento neurocognitivo e dormência nas mãos e nos pés, o que dificulta o diagnóstico de uma deficiência de vitamina B_{12}. No entanto, para prevenir complicações potencialmente irreversíveis devido à deficiência de vitamina B_{12}, o diagnóstico precoce e a suplementação são fundamentais. (TILLEMANS et al., 2026).

A investigação da deficiência de vitamina B_{12} é um procedimento importante na avaliação clínica do paciente idoso, já que o diagnóstico precoce pode evitar distúrbios neurológicos e hematológicos, bem como proporcionar melhor qualidade de vida ao paciente (FUTTERLEIB; CHERUBINI, 2006). O monitoramento e o início oportuno da suplementação de vitamina B_{12}, juntamente com a menor dose possível de metformina, são essenciais para prevenir complicações em pacientes idosos. (TILLEMANS et al., 2026).

Os IBP e os antagonistas dos receptores H2 (ARH2) são duas classes de medicamentos usados para tratar condições associadas à produção excessiva de ácido gástrico, incluindo dispepsia, úlcera péptica, doença do refluxo gastroesofágico, esôfago de Barrett e síndrome de Zollinger-Ellison. Os IBP atuam bloqueando a $H^+ K^+$-ATPase gástrica, responsável por bombear íons H^+ do interior das células parietais gástricas para o lúmen gástrico, onde reagem com íons Cl− para formar ácido clorídrico. Os ARH2 atuam inibindo a interação da histamina com o receptor H2 da histamina nas células parietais. Isso bloqueia uma via dependente de CAMP que promove a função da $H^+ K^+$-ATPase, reduzindo assim a produção de ácido gástrico (Olbe; Carlsson; Lindberg, 2003).

A influência desses medicamentos sobre o estado da vitamina B_{12} está relacionada ao papel que o ácido gástrico desempenha na digestão de alimentos que contêm vitamina B_{12}. O ácido gástrico promove a conversão do pepsinogênio em pepsina, que libera a vitamina B_{12} das proteínas alimentares. A falta de ácido gástrico, devido ao uso de IBP ou antagonistas dos receptores H2 (ou condições fisiopatológicas que afetam a produção de ácido gástrico, como a

ISSN 2317-1316

gastrite atrófica), reduzirá a capacidade digestiva de liberar a vitamina B_{12} dos alimentos e, portanto, reduzirá a quantidade de vitamina B_{12} absorvida pelo organismo. A inibição da absorção de vitamina B_{12} foi demonstrada diretamente em estudos empíricos. Estudos descobriram que a produção de ácido gástrico e a absorção de vitamina B_{12} ligada a proteínas diminuíram significativamente em homens (com idades entre 22 e 50 anos, $n = 10$) após 2 semanas de tratamento com omeprazol. As concentrações séricas totais de vitamina B_{12} não foram diretamente afetadas, mas isso foi atribuído à curta duração do protocolo (2 semanas). Esses achados são consistentes com os de outro trabalho que mostraram em adultos (com idades entre 22 e 52 anos, 5 homens e 3 mulheres) que, após 9 dias de tratamento com omeprazol, a absorção da vitamina B_{12} ligada a proteínas foi significativamente reduzida, enquanto a absorção da vitamina B_{12} não ligada não foi inibida (Miller, 2018).

Mais de 60 anos após seu primeiro uso clínico, a metformina ainda é recomendada como medicamento hipoglicemiante oral de primeira linha na maioria das diretrizes clínicas para o tratamento do diabetes tipo 2 (DM2), graças ao seu perfil de segurança e eficácia bem estabelecido a longo prazo. Os possíveis efeitos colaterais da metformina incluem intolerância gastrointestinal e a rara ocorrência de acidose láctica, mais provável na presença de doença renal crônica moderada a grave. No entanto, a insuficiência renal moderada a grave é uma importante contraindicação ao uso clínico da metformina. No entanto, nas últimas décadas, vários estudos observacionais, revisões sistemáticas e meta-análises relataram uma associação entre a terapia de longo prazo com metformina e a deficiência bioquímica de vitamina B_{12}, incluindo deficiência franca ou estado limítrofe de vitamina B_{12}. As evidências sugerem que a metformina prejudica o estado da vitamina B_{12} principalmente de maneira dose e duração-dependente (Infante; Leoni; Caprio et al.; 2023).

A metformina é usada para tratar diabetes tipo 2, pré-diabetes e síndrome dos ovários policísticos. Ela age essencialmente envenenando as mitocôndrias, o que reduz a produção de ATP e aumenta as concentrações de AMP (Pernacova; Korbonits, 2014). O aumento do AMP mitocondrial afeta as vias de sinalização dentro das células, levando à melhora da sensibilidade à insulina, promoção das vias glicolíticas e inibição das vias gliconeogênicas. Acredita-se que o efeito da metformina na absorção da vitamina B_{12} ocorra por meio da inibição da ligação do complexo fator intrínseco (FI)-vitamina B_{12} ao receptor cubilina-âmnio, influenciada pelo Ca^{2+}. Ensaios clínicos randomizados e controlados sobre os efeitos da metformina com e sem

ISSN 2317-1316

suplementos de cálcio nos níveis de vitamina B_{12} são necessários para confirmar esses resultados (Miller, 2018).

Em resumo, há plausibilidade mecanicista e evidências empíricas de que os IBP, os antagonistas dos receptores H2 e a metformina interferem na absorção e biodisponibilidade da vitamina B_{12}, afetando, assim, as concentrações circulantes dessa vitamina. Mas isso representa um risco aumentado de deficiência bioquímica ou clínica de vitamina B_{12}? Com relação à influência dos IBP, ARH2 e metformina no estado da vitamina B_{12}, grande parte da literatura tem se concentrado na concentração sérica total de vitamina B_{12}. Com exceção do efeito da metformina sobre a homocisteína, outros biomarcadores sanguíneos do estado da vitamina B_{12}, especialmente os desfechos hematológicos e neurológicos relacionados à vitamina B_{12}, raramente foram investigados (Miller, 2018).

4. CONCLUSÃO

Conclui-se que o uso contínuo de inibidores da bomba de prótons, antagonistas dos receptores H2 e metformina atua diretamente como um fator de risco crucial para o desenvolvimento da deficiência de vitamina B_{12} em indivíduos idosos. Esses fármacos interferem criticamente na fisiologia digestiva e absortiva, seja reduzindo a acidez necessária para clivar a cobalamina das proteínas alimentares ou bloqueando os seus mecanismos de captação mediada por receptores no íleo distal.

As repercussões clínicas decorrentes dessa hipovitaminose prolongada são severas, abrangendo distúrbios hematológicos e neurocognitivos progressivos que podem mimetizar ou agravar quadros demenciais comuns na senescência. Diante disso, fica evidente a necessidade de triagem laboratorial sistemática por meio do monitoramento dos níveis séricos de cobalamina nesta população vulnerável, viabilizando o início oportuno de estratégias de suplementação oral ou intramuscular para mitigar danos neurológicos irreversíveis.

Sob a perspectiva da prática farmacêutica, este estudo reforça a grande importância do acompanhamento contínuo e do manejo da farmacoterapia na população geriátrica. O profissional farmacêutico assume um papel estratégico na identificação precoce destas interações, no ajuste e controle das doses necessárias, e na promoção do uso racional de

ISSN 2317-1316

medicamentos, contribuindo diretamente para a preservação da cognição, da autonomia e da qualidade de vida da pessoa idosa.

5. DECLARAÇÃO DE USO DE IA

"Não foram utilizadas ferramentas de IA no desenvolvimento desse artigo"

6. REFERÊNCIAS

Brunton LL , Chabner BA, Knollmann BC. Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. Leeds: McGraw-Hill, 2018. ISBN: 9788580556155. Available at: https://biblioteca.feevale.br/pergamum/biblioteca/index.php?codAcervo=5123754

Damodharan S, Raj GM, Sakthibalan M, Dakshinamoorthy K, Muraliswaran P. Effect of long-term acid suppression therapy with proton pump inhibitors or H_2 receptor blockers on serum vitamin B_{12} levels in elderly population. Ir J Med Sci. 2021 Aug;190(3):1213-1217. doi: 10.1007/s11845-020-02399-w. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33085017.

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

Futterleib A, Cherubini K. Importância da vitamina B12 na avaliação clínica do paciente idoso. Sci Med [Internet]. 17º de outubro de 2006 [citado 6º de junho de 2026];15(1). Disponível em: https://revistaseletronicas.pucrs.br/scientiamedica/article/view/1547

Infante M, Leoni M, Caprio M, Fabbri A. Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: An association to bear in mind. World J Diabetes. 2021 Jul 15;12(7):916-931. doi: 10.4239/wjd.v12.i7.916. PMID: 34326945; PMCID: PMC8311483.

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

Menegardo CS, Friggi FA, Santos AD, Devens LT, Tieppo A, Morelato RL. Deficiência de vitamina B12 e fatores associados em idosos institucionalizados . Rev bras geriatr gerontol [Internet]. 2020;23(2):e200022. Available from: https://doi.org/10.1590/198122562020023.200022

ISSN 2317-1316

Miller JW. Proton Pump Inhibitors, H2-Receptor Antagonists, Metformin, and Vitamin B-12 Deficiency: Clinical Implications. Adv Nutr. 2018 Jul 1;9(4):511S-518S. doi: 10.1093/advances/nmy023. PMID: 30032223; PMCID: PMC6054240.

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

Olbe L, Carlsson E, Lindberg P. Uma expedição aos inibidores da bomba de prótons: os casos clínicos do omeprazol e do esomeprazol. Nat Rev Drug Discov 2003;2(2):132–9.

Pernicova I, Korbonits M. Metformina — modo de ação e implicações clínicas para diabetes e câncer. Nat Rev Endocrinol 2014;10(3):143–56.

Quijada, A., Claria, B., Jiménez, P., García, P., Pérez, Á., & Pando, M.E. (2026). Absorption of Vitamin B12 in Older Adults: Advances and Challenges in Sublingual Administration. *Drugs and Drug Candidates*.

Tillemans MPH, Giezen TJ, Egberts TCG, J Kalisvaart K. The association between medication use and vitamin B_{12} deficiency in the elderly population: a cross- sectional study. BMC Geriatr. 2026 Feb 3;26(1):294. doi: 10.1186/s12877-026-07040-6. PMID: 41634610; PMCID: PMC12955042.