

Hipomagnesemia e hipocalcemia graves induzidas pelo uso concomitante de inibidor de bomba de prótons e tiazídico: relato de caso

Thiazide and proton pump inhibitor-induced severe hypomagnesemia and hypocalcemia: case report

Fernando Moreno Sebastianes¹, Gabriel Antonio Zanardo Folle², Giovane Cunha Folle³

Sebastianes FM, Folle GAZ, Folle GC. Hipomagnesemia e hipocalcemia graves induzidas pelo uso concomitante de inibidor de bomba de prótons e tiazídico: relato de caso / *Thiazide and proton pump inhibitor-induced severe hypomagnesemia and hypocalcemia: case report*. Rev Med (São Paulo). 2021 set.-out.;100(5):514-8.

RESUMO: *Introdução:* Inibidores de bomba de prótons (IBP) e diuréticos tiazídicos são medicações frequentemente empregadas na atenção primária. *Objetivo:* relatar o caso de um paciente com hipocalcemia e hipomagnesemia graves induzidas pela associação de omeprazol e hidroclorotiazida, discutindo a etiologia e fisiopatologia do quadro, além de medidas clínicas que podem ser adotadas para mitigar o risco do surgimento dessas complicações. *Apresentação do caso:* Homem de 69 anos procurou ambulatório por queixas de contrações musculares involuntárias e dificuldade progressiva de marcha há 3 meses. Vinha fazendo uso de omeprazol 20 mg/dia há 20 anos e hidroclorotiazida 25 mg/dia há 2 anos. No exame físico, apresentava sinais de hiperexcitabilidade neuromuscular (fasciculações, espasmos musculares, sinal de Chvostek e Trousseau positivos). Exames laboratoriais indicaram hipomagnesemia e hipocalcemia graves, com concentrações de paratormônio inapropriadamente dentro da faixa da normalidade. O paciente foi hospitalizado e, com reposição de magnésio e cálcio e suspensão das medicações, apresentou resolução permanente do quadro. *Conclusão:* Hipomagnesemia grave é uma possível complicação do uso a longo prazo de IBPs, principalmente quando associado a diuréticos tiazídicos. IBPs causam uma redução na via de absorção ativa do magnésio pelo intestino, enquanto tiazídicos aumentam a excreção renal de magnésio. A hipomagnesemia grave frequentemente leva à hipocalcemia por induzir uma redução na secreção e na ação do paratormônio. A fim de evitar esse efeito colateral potencialmente grave, propomos diversas medidas a serem adotadas em pacientes com indicação de serem tratados com supressores de acidez gástrica e tiazídicos.

Palavras-chave: Deficiência de magnésio; Hipocalcemia; Hipoparatiroidismo; Omeprazol; Diuréticos; Inibidores da bomba de prótons.

ABSTRACT: *Introduction:* Proton pump inhibitors (PPIs) and thiazide diuretics are medications frequently used in primary care. *Objective:* to report a case of a patient with thiazide and proton pump inhibitor-induced severe hypomagnesemia and hypocalcemia and to review its etiology and pathophysiology, besides the measures that can be carried out to reduce the risk of these abnormalities. *Case presentation:* A 69-year-old man came to the clinic due to involuntary muscle contractions and progressive walking difficulties for 3 months. He had been taking omeprazole 20 mg / day for 20 years and hydrochlorothiazide 25 mg / day for 2 years. On physical examination, he showed signs of neuromuscular hyperexcitability (fasciculations, muscle spasms, positive Chvostek and Trousseau sign). Laboratory tests indicated severe hypomagnesaemia and hypocalcemia, with parathormone concentrations inappropriately within the normal range. The patient was hospitalized and, with magnesium and calcium replacement and medication discontinuation, presented permanent resolution of the condition. *Conclusion:* Severe hypomagnesemia may be a complication of long-term administration of proton pump inhibitors (PPIs) and thiazide diuretics. PPIs cause a reduction in the active magnesium intestinal absorption pathway, while thiazides increase renal magnesium excretion. Severe hypomagnesaemia often leads to hypocalcemia by inducing a reduction in the secretion and action of parathyroid hormone. To avoid this potentially serious side effect, we recommend some precautions to be followed when a patient must be treated with a gastric acid suppressant and a thiazide.

Keywords: Magnesium deficiency; Hypocalcemia; Hypoparathyroidism; Omeprazole; Diuretics; Proton pump inhibitors.

1. PhD, docente da Universidade Anhembi Morumbi, Faculdade de Medicina, campus Piracicaba (SP), Brasil. <https://orcid.org/0000-0001-6135-6332>. Email: fernandosebastianes@gmail.com.

2. Discente da Universidade Anhembi Morumbi, Faculdade de Medicina, campus Piracicaba (SP), Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-0576-7441>. Email: gabrielfolle19@gmail.com.

3. Discente da Universidade Anhembi Morumbi, Faculdade de Medicina, campus Piracicaba (SP), Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-4309-9544>. Email: giovane.folle@hotmail.com.

Endereço para correspondência: Fernando Moreno Sebastianes. Endereço: Av. Rio das Pedras, 1601 - Pompéia, Piracicaba - SP, Brasil. CEP: 13425-380. Email: ernandosebastianes@gmail.com.

INTRODUÇÃO

Inibidores de bomba de prótons (IBP) e diuréticos tiazídicos são medicações frequentemente empregadas para tratamento de dispepsia e hipertensão arterial, respectivamente^{1,2}. Este relato tem como intuito descrever o quadro clínico, potencialmente grave, de um paciente com hipocalcemia grave decorrente de hipomagnesemia pelo uso crônico de um inibidor de bomba de prótons (omeprazol) e um diurético tiazídico (hidroclorotiazida), e propor alguns cuidados na associação dessas medicações. Hipomagnesemia é um distúrbio eletrolítico ainda pouco estudado e investigado na prática clínica³ que, porém, pode trazer grandes riscos, especialmente na forma grave⁴.

Foi revisado o prontuário médico de um único paciente para a elaboração do relato de caso. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Anhembi Morumbi.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente masculino, 69 anos, pardo, procurou atendimento médico ambulatorial em maio de 2019 por quadro progressivo de fadiga há 6 meses, e por apresentar, há 3 meses, contrações musculares involuntárias, rigidez muscular, parestesias, tontura, piora da memória e dificuldade de marcha progressiva, passando a ter dificuldades para atividades habituais como, por exemplo, tomar banho. Antecedentes pessoais: dispepsia, hipertensão arterial há 20 anos e doença pulmonar obstrutiva crônica (enfisema pulmonar). Hábitos: tabagista de 20 cigarros/dia há 50 anos, negando etilismo. Estava em uso de losartana 50 mg/dia, hidroclorotiazida 25 mg/dia (há 2 anos) e omeprazol 20 mg/dia (há 20 anos). Durante o exame físico, apresentava-se desorientado têmporo-espacialmente,

Tabela 1: Resultados dos exames laboratoriais realizados à admissão hospitalar, durante a hospitalização e após alta hospitalar.

Concentrações séricas e valor de referência	À admissão hospitalar	Durante hospitalização (reposição de cálcio e magnésio)		Ambulatorial
	23.05.2019	27.05.2019	30.05.2019	Jul. 2020
Magnésio (1,6-2,6 mg/dL)	0,5	1,5	1,8	1,8
Cálcio total (8,2-10,2 mg/dL)	5,2	7,2	8,8	8,3
Cálcio iônico (1,17-1,32 mmol/L)	0,6	0,93		
Fósforo (2,3-4,6 mg/dL)	6,7		3,9	
Paratormônio (12-65 pg/mL)	45	192	75	
25 hidróxi-vitamina D (30-60 ng/mL)	42			
Ureia (19-49 mg/dL)	59	51	57	
Creatinina (0,6-1,4 mg/dL)	1,7	1,1	1,4	1,6
Sódio (135-145 mmol/L)	143	138		137
Potássio (3,5-5,0 mEq/L)	3,6	3,5		
Glicose (70-99 mg/dL)	90			
Albumina (3,5-5,0 g/dL)	3,3			

corado, hidratado, IMC=22,5 kg/m², discretamente taquipneico, PA=120x80 mmHg, FC=88 bpm com ritmo regular, afebril, fasciculações musculares, espasmos musculares intensos ao mínimo toque de membros ou face, com sinais de Chvostek e Trousseau positivos. Apresentava tórax hiperinsuflado, murmúrios vesiculares discretamente reduzidos e sibilos expiratórios discretos, sem outras alterações no restante do exame. Paciente foi, então, encaminhado à unidade de pronto atendimento, onde exames laboratoriais revelaram hipomagnesemia e hipocalcemia, sendo então hospitalizado no dia 23 de maio de 2019. A Tabela 1 mostra os resultados dos exames laboratoriais à admissão, durante a hospitalização e 14 meses após a alta hospitalar. Durante a hospitalização, com suspensão dessas medicações, reposição de cálcio e magnésio e início de beta-2 agonista e corticoide inalatório, houve melhora da dispneia e remissão permanente dos demais sintomas e das alterações eletrolíticas. No dia 27 de maio de 2019, com a correção parcial da hipomagnesemia e hipocalcemia, houve elevação das concentrações de paratormônio, indicando que a hipomagnesemia grave encontrada à admissão hospitalar estava impedindo a secreção apropriada do paratormônio. O exame de endoscopia digestiva alta revelou pangastrite enantemática leve. Tomografia de abdome, tórax e ultrassonografia cervical evidenciaram apenas sinais de doença pulmonar obstrutiva crônica. Um diagnóstico final de hipocalcemia e hiperfosfatemia devido à disfunção na síntese e ação do PTH (paratormônio), decorrente de hipomagnesemia pelo uso crônico de omeprazol e de diurético tiazídico, foi realizado.

Em julho de 2020, paciente retorna ao ambulatório, sem sintomas ou sinais de alterações neuromusculares, fazendo uso de losartana e Anlodipino e sem qualquer suplementação de magnésio ou cálcio. Exames laboratoriais revelaram concentrações normais de magnésio (1,8 mg/dL) e cálcio total (8,3 mg/dL), conforme exposto na Tabela 1.

DISCUSSÃO E REVISÃO DA LITERATURA

A homeostase do magnésio é determinada primariamente pela sua absorção intestinal e pela sua excreção renal⁴. Hipomagnesemia pode resultar principalmente de ingestão oral baixa de magnésio, absorção intestinal reduzida e de aumento das excreções renais ou gastrointestinais de magnésio. Dessa forma, diversas condições, como alcoolismo, diabetes mellitus descompensado, pancreatite aguda e crônica e diarreia crônica podem levar à hipomagnesemia⁵. Os alimentos mais ricos em magnésio são grãos, feijão, sementes oleaginosas, espinafre e abacate³.

A hipomagnesemia é definida como uma concentração de magnésio abaixo de 1,6 mg/dL, com ou sem depleção corporal de magnésio associada. Sintomas e sinais significativos têm maior probabilidade de surgir quando as concentrações de magnésio caem abaixo de 1,2 mg/dL^{3,5}. No maior estudo de prevalência na população geral realizado até agora⁶, na Holanda, a prevalência de hipomagnesemia em pacientes ambulatoriais, acima de 55 anos, foi de 2%, sendo <1,22 mg/dL em 0,06% dos pacientes.

É comum a hipomagnesemia, em casos graves, levar à hipopotassemia e, como no caso apresentado, à hipocalcemia⁴. A hipomagnesemia e as anormalidades eletrolíticas que ela desencadeia levam a sintomas de fraqueza, câimbras, hiperexcitabilidade neuromuscular (câimbras, tremores, espasmos carpo-pedais, contrações musculares involuntárias, fasciculações, tetania e convulsões), distúrbios neuropsiquiátricos (apatia, delirium e coma) e arritmias ou alterações eletrocardiográficas, como depressão de segmento ST, prolongamento do intervalo PR ou alargamento do complexo QRS^{3,4}. Há, ainda, indícios de que hipomagnesemia assintomática a longo prazo possa predispor a diabetes mellitus e suas complicações, hipertensão arterial, maior progressão da doença renal crônica, aterosclerose, osteoporose, asma e enxaqueca³.

Hipoparatiroidismo é um quadro que se caracteriza por hipocalcemia decorrente de uma inabilidade das glândulas paratireoides de secretar PTH e/ou do PTH em exercer seus efeitos nos tecidos periféricos. A causa mais comum de hipoparatiroidismo é a iatrogênica, durante a realização de tireoidectomias, quando pode haver remoção ou lesão acidental das paratireoides ou lesão da sua irrigação arterial⁷. Hipomagnesemia pode levar a hipocalcemia por um hipoparatiroidismo funcional, com redução na secreção de PTH e resistência dos tecidos à sua ação^{7,8,9}. Por isso, recomenda-se que uma dosagem de magnésio sérico seja realizada em todos os pacientes com hipocalcemia, para excluir hipomagnesemia como etiologia⁷.

O receptor do PTH que medeia seus efeitos nos ossos e rins é o receptor do paratormônio tipo 1 (PTH1R). Esse receptor, quando ativado, leva à ativação da proteína

G estimuladora que, por sua vez, ativa a adenilato ciclase, enzima chave para a produção do segundo mensageiro AMP cíclico. Magnésio é um cofator da adenilato ciclase nos rins e, dessa forma, sua deficiência leva a uma resistência à ação do PTH nos rins⁹. Na admissão hospitalar (Tabela 1), nota-se que mesmo frente a uma concentração de PTH dentro do valor de referência, havia uma grave hipocalcemia, o que é compatível com uma resistência à ação do PTH decorrente da hipomagnesemia. Estudos prévios mostram, ainda, que o magnésio tem grande importância na secreção do PTH, embora seu mecanismo exato de ação nas células endócrinas da paratireoide ainda seja desconhecido^{7,8,9}. Em pacientes com hipomagnesemia, a secreção do PTH aumenta em poucos minutos após a infusão de magnésio⁸. Na admissão hospitalar (Tabela 1), o paciente apresentava concentrações séricas de PTH de 45 pg/mL, inapropriadamente dentro do valor de referência, frente à hipocalcemia grave que se observava (5,2 mg/dL). Assim que houve a reposição de magnésio e a elevação da magnesemia de 0,5 mg/dL para 1,5 mg/dL, observou-se um aumento nas concentrações séricas de PTH para 192 pg/mL, mesmo frente a uma hipocalcemia (7,2 mg/dL) menos acentuada naquele momento (27 de maio de 2019). Essa resposta laboratorial é compatível com uma deficiência na secreção de PTH induzida pela hipomagnesemia grave, na admissão hospitalar, revertida com a reposição de magnésio.

Classicamente, a hipocalcemia se manifesta com parestesias na face ou extremidades distais, fraqueza, mialgias e aumento da excitabilidade neuromuscular⁷. Ao exame físico, os principais sinais de hipocalcemia são aqueles que refletem a excitabilidade neuromuscular. O sinal de Trousseau corresponde, durante a insuflação de manguito de pressão arterial 10 a 20 mmHg acima da pressão arterial sistólica por 3 minutos, à contração involuntária da musculatura do antebraço com flexão do punho e das articulações metacarpofalângicas, extensão das articulações interfalângicas e adução do polegar (espasmo carpopedal ou “mãos de obstetra”). Esse sinal é bastante específico de hipocalcemia, embora esteja presente em 4% de indivíduos normais. O sinal de Chvostek, por sua vez, é caracterizado por uma contração homolateral dos músculos ao redor dos lábios e de outros músculos faciais quando se percute o nervo facial durante seu trajeto anterior ao pavilhão auricular. Esse sinal é menos específico para hipocalcemia, estando presente em 10% dos indivíduos normais⁷.

Diuréticos tiazídicos podem causar hipomagnesemia^{6,9,12}. Tiazídicos reduzem a expressão de canais de magnésio no epitélio do túbulo distal nos néfrons, chamados TRPM6 (subfamília M, membro 6, do canal de magnésio de potencial receptor transitório de melastina 6), aumentando a excreção renal de magnésio^{10,13}. Tiazídicos, porém, têm o efeito de reduzir a calciúria, podendo minimizar a gravidade da hipocalcemia induzida pelo hipoparatiroidismo desen-

cadeado pela hipomagnesemia^{10,14}. Na maioria dos pacientes que usam tiazídicos isoladamente, hipomagnesemia não é uma alteração frequente e a monitorização com dosagens séricas de magnésio não é recomendada¹⁰. Entretanto, em usuários concomitantes de inibidores de bomba de prótons (IBPs), há necessidade de atenção maior ao quadro. Uehara e cols.¹⁴ identificaram um aumento de 42% na prevalência de hipomagnesemia em usuários de tiazídicos concomitantemente a IBPs, quando comparados ao uso isolado de tiazídicos. A absorção intestinal de magnésio depende de dois mecanismos de transporte, um passivo e outro ativo⁴. O mecanismo de transporte ativo é reduzido em usuários de IBPs, por desencadear uma menor expressão dos canais transportadores de magnésio na membrana apical do epitélio intestinal, denominado canal de magnésio de receptor de potencial transitório melastina-6/7 (TRPM6/7)⁴.

A maioria dos estudos aponta que o uso de IBPs é associado a um maior risco de hipomagnesemia^{4,5,11,12,15,16}. Em pacientes ambulatoriais, o uso de IBPs levou a um risco 1,66¹² a 2 vezes¹⁶ maior de hipomagnesemia e a um risco 3,79 maior¹² de hipomagnesemia grave. O tempo de latência para a ocorrência de hipomagnesemia com o uso de IBPs é bastante variável, de dias a mais de 10 anos¹⁷, mas geralmente maior que 6 meses^{4,16}.

Como o mecanismo de transporte passivo não é afetado, a hipomagnesemia pode ser parcial ou completamente corrigida por suplementação oral de altas doses de magnésio⁴. A suspensão dos IBPs leva a uma rápida melhora da hipomagnesemia nesses pacientes, em média resolvendo-se dentro de uma semana^{5,11}. Embora seja controverso o fato de antagonistas de receptor histamínico tipo 2 (ranitidina, famotidina e cimetidina) poderem aumentar o risco de formas leves de hipomagnesemia^{11,12,16}, eles não têm sido relacionados ao desenvolvimento de formas graves de hipomagnesemia^{11,12}.

Os fatores de risco para hipomagnesemia em pacientes em uso de IBPs são: idade acima de 50 anos de

idade (com risco maior ainda após os 65 anos), duração de tratamento com IBP de 6 meses ou mais, presença de outros fatores que predisponham a hipomagnesemia (como alcoolismo, diabetes mellitus e uso concomitante de tiazídicos ou diuréticos de alça) e disfunção renal concomitante^{11,16,18}. Em um estudo com dados do FDA, o risco de hipomagnesemia variou entre os diferentes IBPs, sendo maior naqueles em uso de pantoprazol e omeprazol¹⁸.

No caso em questão, o paciente usava omeprazol há 20 anos, tendo há 2 anos iniciado diurético tiazídico, com idade acima de 65 anos e disfunção renal crônica, todos esses sendo fatores de risco para hipomagnesemia grave relacionados ao uso de IBPs. A hipopotassemia não foi verificada e, possivelmente, o uso da losartana, um bloqueador de receptor de angiotensina II, tenha contribuído para a manutenção da potassemia no limite inferior da normalidade.

CONCLUSÕES

Os médicos devem se manter vigilantes quanto ao surgimento dos sintomas e sinais de hipomagnesemia grave e de hipocalcemia em pacientes em uso de IBPs e tiazídicos¹¹. IBPs devem ser prescritos apenas em situações de clara indicação e pelo menor tempo possível² e tiazídicos devem ser prescritos em doses baixas¹. Uma vez que os antagonistas de receptor histamínicos tipo 2 não levam a maior risco de hipomagnesemia grave, a substituição de IBPs por medicação dessa classe pode ser útil em usuários crônicos de IBPs¹¹. Entretanto, com a recente restrição da comercialização de ranitidina no Brasil, um número maior de pacientes pode passar a utilizar IBPs, levando a uma maior prevalência de formas graves de hipomagnesemia. Ingestão de alimentos ricos em magnésio ou a prescrição de suplementos de magnésio podem ser estimuladas nos pacientes em maior risco de hipomagnesemia.

Contribuição dos autores: *Fernando Moreno Sebastianes* - executou a revisão do prontuário médico e selecionou os artigos científicos para a redação do relato de caso. *Gabriel Antonio Zanardo Folle* e *Giovane Cunha Folle* redigiram o texto do artigo, sendo assessorados por *Fernando Moreno Sebastianes*.

Agradecimentos: Agradecemos aos Drs. Dairo Bicudo Piai e Antonio Pereira Dias Neto, pelo apoio nos cuidados do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Malachias MVB, Jardim PCV Júnior, Almeida FA, Lima E Júnior, Feitosa GS. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 7 - Pharmacological Treatment. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: Capítulo 7 - Tratamento medicamentoso. Arq Bras Cardiol. 2016;107(3 Suppl 3):35-43.
2. Silva FM. Dispepsia: caracterização e abordagem. Rev Med (São Paulo). 2008;87(4):213-23. doi: <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v87i4p213-223>
3. Pham PC, Pham PA, Pham SV, Pham PT, Pham PM, Pham PT. Hypomagnesemia: a clinical perspective. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2014;7:219-30. doi: <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S42054>
4. Agus ZS. Mechanisms and causes of hypomagnesemia. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2016;25(4):301-7. doi: <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000238>
5. Famularo G, Gasbarrone L, Minisola G. Hypomagnesemia and proton-pump inhibitors. Expert Opin Drug Saf. 2013;12(5):709-16. doi: <https://doi.org/10.1517/14740338.2013.809062>

6. Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. *Am J Med.* 2013;126(3):256-63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.06.037>
7. Maeda SS, Moreira CA, Borba VZC, et al. Diagnosis and treatment of hypoparathyroidism: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62(1):106-24. doi: <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000015>
8. Anas CS, Winnacker JL, Forte LR, Burns TW. Impaired release of parathyroid hormone in magnesium deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;42(4):707-17. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-42-4-707>.
9. Greenberg A. Diuretic complications. *Am J Med Sci.* 2000;319(1):10-24.
10. Rude RK, Oldham SB, Singer FR. Functional hypoparathyroidism and parathyroid hormone and organ resistance in human magnesium deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1976;5:209-24. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1976.tb01947.x>
11. Janett S, Camozzi P, Peeters GG, et al. Hypomagnesemia induced by long-term treatment with proton-pump inhibitors. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015:951768. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/951768>
12. Markovits N, Loebstein R, Halkin H, et al. The association of proton pump inhibitors and hypomagnesemia in the community setting. *J Clin Pharmacol.* 2014;54(8):889-95. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.316>
13. Nijenhuis T, Vallon V, van der Kemp AW, Loffing J, Hoenderop JG, Bindels RJ. Enhanced passive Ca^{2+} reabsorption and reduced Mg^{2+} channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. *J Clin Invest.* 2005;115(6):1651-8. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI24134>
14. Uehara A, Kita Y, Sumi H, Shibagaki Y. Proton-pump inhibitor-induced severe hypomagnesemia and hypocalcemia are clinically masked by thiazide diuretic. *Intern Med.* 2019;58(15):2201-5. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.2608-18>.
15. Koulouridis I, Alfayez M, Tighiouart H, et al. Out-of-hospital use of proton pump inhibitors and hypomagnesemia at hospital admission: a nested case-control study. *Am J Kidney Dis.* 2013;62:730. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.02.373>.
16. Kieboom BC, Kieffe-de Jong JC, Eijgelsheim M, et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia in the general population: a population-based cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(5):775-82. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.05.012>
17. Hoorn EJ, van der Hoek J, de Man RA, et al. A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Am J Kidney Dis.* 2010;56:112-6. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.11.019>
18. Luk CP, Parsons R, Lee YP, Hughes JD. Proton pump inhibitor-associated hypomagnesemia: what do FDA data tell us? *Ann Pharmacother.* 2013;47(6):773-80. doi: <https://doi.org/10.1345/aph.1R556>.

Submetido: 17.07.2020
Aceito: 18.06.2021