TRABALHO COMPLETO
FULL PAPER
XXVIII SEPE
Simpósio de Ensino, Pesquisa e Extensão
Teaching, Research and Extension Symposium
ISSN: 2316-9745
24 A 26 DE SETEMBRO DE 2024
SEPTEMBER 24th to 26th, 2024
UFN
https://doi.org/10.48195/sepe2024.28304

INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS E O RISCO DE DEMÊNCIA: REVISÃO DE LITERATURA

Gisandra de Fátima Stangherlin[1]; Heloísa Chiarini[2]; Natalia Alini Haubenthal[3]; Luiza de Gregori Dutra[4]; Ana Paula Chiapinotto Ceretta[5].

RESUMO

A demência afeta 55 milhões de pessoas globalmente e é caracterizada pelo declínio cognitivo em idosos. São fatores de risco diabetes, hipertensão, obesidade, tabagismo, depressão e inatividade física/cognitiva. Recentemente, o uso de inibidores de bomba de prótons (IBPs), medicamentos que suprimem a produção de ácido gástrico, foi sugerido como um possível fator de risco para demência. Através de uma revisão de literatura, esse trabalho tem o objetivo de explorar estudos que abordam a relação entre o uso de IBPs e o potencial risco de demência. Os resultados evidenciaram que a possível associação seria mediada pela capacidade que os IBPs teriam de induzir um aumento na proteína β-amilóide envolvida na fisiopatologia da doença de Alzheimer ou pela deficiência de vitamina B12 induzida pela má absorção, porém os resultados ainda são inconclusivos. Sendo assim, é essencial a utilização racional desse medicamento a fim de minimizar potenciais riscos.

Palavras-chave: Efeitos neurológicos; Idosos; Medicamentos.

ABSTRACT

Dementia affects 55 million people globally and is characterized by cognitive decline in the elderly. Risk factors include diabetes, hypertension, obesity, smoking, depression and physical/cognitive inactivity. Recently, the use of proton pump inhibitors (PPIs), drugs that suppress gastric acid production, has been suggested as a possible risk factor for dementia. Through a literature review, this paper aims to explore studies that address the relationship between the use of PPIs and the potential risk of dementia. The results showed that the possible association would be mediated by the ability of PPIs to induce an increase in the β-amyloid protein involved in the pathophysiology of Alzheimer's disease or by vitamin B12 deficiency induced by malabsorption, but the results are still inconclusive. Therefore, the rational use of this drug is essential in order to minimize potential risks.

Keywords: Neurological effects; Elderly; Medicaments.

[1] Acadêmica de Medicina, UFN, gisandra.stangherlin@ufn.edu.br
[2] Acadêmica de Medicina, UFN, heloisa.chiarini@ufn.edu.br
[3] Acadêmica de Medicina, UFN, n.haubenthal@ufn.edu.br
[4] Acadêmica de Medicina, UFN, luiza.gdutra@ufn.edu.br
[5] Docente do curso de Farmácia, UFN, a.ceretta@ufn.edu.br

Eixo Temático: Ação integral e promoção à saúde.

1. INTRODUÇÃO

Em todo o mundo, cerca de 55 milhões de pessoas vivem com demência, e com 10 milhões de novos casos anualmente, prevê-se que este número aumente consideravelmente devido ao envelhecimento da população mundial, tornando a doença e as suas consequências um grande desafio global de saúde pública (Livingston *et al.,* 2020).

A demência é um distúrbio que acontece nos idosos caracterizado por um declínio em uma ou mais funções cognitivas (Kawas, 2003). Fatores de risco conhecidos para demência incluem diabetes mellitus, hipertensão, obesidade, tabagismo, depressão, inatividade física e inatividade cognitiva (Barnes; Yaffe, 2011). O uso de inibidores de bomba de prótons (IBPs) poderia ser potencialmente outro fator de risco para demência e declínio cognitivo, conforme demonstrado em estudos observacionais recentes, embora os resultados fossem inconsistentes (Gomm *et al*., 2016; Corsonello *et al.,* 2014; Wijarnpreecha *et al.*, 2016).

Os inibidores de bomba de prótons suprimem a produção de ácido no estômago e são usados para tratar doenças relacionadas ao ácido gástrico, como úlceras pépticas e doença do refluxo gastroesofágico. Em todo o mundo, o uso de IBPs aumentou rapidamente nas últimas duas décadas, particularmente entre adultos com 40 anos ou mais (Lassalle *et al*., 2020; Othman; Card; Crooks, 2016).

Desde que foram introduzidos clinicamente na década de 1980, os IBPs estão entre os 10 medicamentos mais usados em todo o mundo. Das indicações potenciais, os IBPs são prescritos para vários distúrbios relacionados à acidez: eles são eficazes no tratamento da doença do refluxo gastroesofágico, úlceras e indigestão. Da mesma forma, também são usados em combinação com antibióticos para erradicar o *Helicobacter pylori*, uma bactéria que pode infectar até 50% da população mundial (Giuliano *et al.,* 2023).

Entre os anos 2000 e 2013, a prevalência do uso de IBPs nos EUA aumentou de 4,8% para 8,5% entre as mulheres e de 3,4% para 7,0% entre os homens (Kantor *et al.*, 2015). Acredita-se que 50% das prescrições de IBPs não têm indicação

adequada, embora o uso a curto prazo se mostre bem tolerado, seguro e eficaz, seu uso crônico é frequente, sem benefícios e está associado a efeitos colaterais (Giuliano *et al*., 2023). O custo deste uso crônico inadequado de IBPs é alarmante, especialmente para os idosos. Até 40% dos pacientes com 70 anos ou mais recebem IBPs por pelo menos um ano (Pottegård *et al.*, 2016).

Os IBPs são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) e causar reações neurológicas adversas, como enxaqueca, neuropatias periféricas e comprometimento da audição, visão e memória (Pourhadi *et al.*, 2023). Dados recentes sugerem que o uso crônico de IBPs pode perturbar as junções estreitas da BHE e aumentar sua captação cerebral, exercendo efeitos adversos na memória (Giuliano *et al.*, 2023). Uma preocupação crescente é que o uso de IBPs pode ser um fator de risco para Doença de Parkinson (DP), demência e Doença de Alzheimer (DA) (Kim *et al*., 2022).

Dada a potencial associação entre o uso de IBPs e a demência, este artigo de revisão tem como objetivo explorar os estudos que examinam a relação entre o uso de inibidores de bomba de prótons e a demência, além de investigar os mecanismos de ação subjacentes e as implicações clínicas associadas.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica de abordagem qualitativa do tipo exploratória e narrativa. Foram realizadas buscas por artigos na base de dados MEDLINE, através do PubMed e Scielo. Como descritores, foram utilizados “*proton pump inhibitors*”, “dementia” e “*Alzheimer’s disease”* e suas variáveis em português. Consideraram-se elegíveis os estudos publicados nos últimos dez anos, nas línguas portuguesa e inglesa, com acesso livre ao texto completo e que abordavam a relação entre uso de IBPs e demência. Referências adicionais foram incluídas após análise das referências dos artigos selecionados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os IBPs atuam principalmente como inibidores irreversíveis da bomba H^+ / K^+-ATPase para diminuir a produção de ácido gástrico. As bombas de prótons têm diversas funções fisiológicas nos neurônios e contribuem para a homeostase ácido-

base e do potássio. As bombas vesiculares de prótons (H^+-ATPases ou V-ATPases) criam o gradiente de prótons necessário para o empacotamento de neurotransmissores em vesículas sinápticas (Ortiz-Guerrero *et al*., 2018). Um estudo recente mostrou que os IBPs inibem de forma potente e seletiva a enzima responsável pela biossíntese do neurotransmissor acetilcolina (colina-acetiltransferase) e, portanto, podem inibir a sinalização neuronal no cérebro (Kumar *et al*., 2020).

O uso de alguns IBPs, como lansoprazol, esomeprazol e pantoprazol, causa efeitos neurológicos adversos, como dores de cabeça e tonturas/vertigens. Outros efeitos adversos que envolvem o sistema nervoso central (SNC), porém menos frequentes, incluem depressão, diplopia, distúrbios do sono, sonolência, insônia, nervosismo e tremor. Os efeitos colaterais neurológicos induzidos pelo uso crônico de IBPs podem estar relacionados a anormalidades sistêmicas indiretas (isto é, deficiência de magnésio e vitamina B_{12}) ou efeitos diretos nos neurônios após a passagem pela BHE. Embora os mecanismos exatos nos circuitos cerebrais não tenham sido totalmente descritos, a maioria dos efeitos colaterais neurológicos são relatados com a administração crônica de IBPs (Ortiz-Guerrero *et al.*, 2018).

O uso crônico de IBPs pode estar associado ao desenvolvimento da DA. Uma das principais características da DA é o acúmulo extracelular de placas *β* -amilóide (A*β*), que levam a danos oxidativos e inflamatórios no cérebro. Badiola e colaboradores (2013) investigaram o efeito dos IBPs na produção de A*β* usando modelos celulares e animais e sugeriram uma nova hipótese: eles propuseram que os IBPs atuam como moduladores inversos da *γ*-secretase (iGSM), que alteram o local de clivagem *da* iGSM e, assim, aumentam níveis de A*β* 42 e diminuem os níveis de A*β* 38. Além disso, os IBPs podem aumentar a atividade da *β*-secretase, aumentando a produção dos níveis A*β* 37 e A*β* 40. Na DA, acredita-se que a principal espécie patológica seja A*β* 42, mas a mais produzida é A*β* 40 (Younkin, 1998). Nesse mesmo estudo foi demonstrado que o lansoprazol aumenta a produção de A*β* usando modelos *in vivo* e *in vitro*, apoiando a teoria de que os IBPs afetam a DA aumentando a produção de A*β* (Ortiz-Guerrero *et al.*, 2018).

Outro mecanismo descrito para o aumento dos depósitos de peptídeos Aβ pelos IBPs refere-se à possível modulação de sua degradação pelos lisossomos na micróglia, uma vez que esse processo é dependente do pH e induzido pela acidificação

dos lisossomos. Esta acidificação foi descrita como mediada pela bomba vacuolar de prótons adenosina trifosfatase e acredita-se que os IBPs terão ação inibitória sobre estas e poderão contribuir para a inibição da degradação de Aβ e, assim, aumentar seu depósito (Caetano; Veloso; Borda, 2023).

Como mecanismo indireto, a deficiência de vitamina B_{12} causada pelo uso de IBPs tem sido associada à demência e comprometimento cognitivo (Rafiee *et al.*, 2017). A acidez gástrica é necessária para a absorção da vitamina B_{12}, porém o uso de IBPs causa hipocloridria, o que resulta em má absorção de vitamina B_{12}, pois essa permanece fortemente ligada às proteínas no estômago (Savarino; Dulbecco; Savarino, 2016). A vitamina B_{12} é necessária para reações de transferência de um carbono, como metilação, que são necessárias para o processamento e produção de nucleotídeos, fosfolipídios e neurotransmissores de monoamina (Penninx *et al.*, 2000).

Além disso, a deficiência de vitamina B_{12} é uma das principais causas da hiperhomocisteinemia, ambas são consideradas fatores de risco para atrofia cerebral, comprometimento cognitivo e demência (Ma *et al.*, 2017). Estudos demonstraram que a hiperhomocisteinemia pode ativar várias proteínas quinases, que são enzimas essenciais na regulação do estado de fosforilação da proteína tau, envolvida na fisiopatologia da DA (Mandelkow; Mandelkow, 2012). Em modelos animais, além de induzir a hiperfosforilação da proteína tau, a hiperhomocisteinemia pode aumentar a produção de Aβ, portanto com base nessas descobertas, níveis elevados de homocisteína são um fator de risco forte e independente para o desenvolvimento de DA (Ravaglia *et al.*, 2005).

A associação entre IBPs e demência é objeto de trabalhos pela comunidade científica, na tentativa de estabelecer conclusões concretas acerca do tema. Wijarnpreecha e colaboradores (2016) realizaram uma das primeiras revisões sistemáticas e metanálise de estudos publicados que avaliam a associação do uso de IBPs e risco de demência. O estudo encontrou um pequeno aumento no risco de demência entre usuários de IBPs em comparação com não usuários, embora sem atingir significância estatística. No entanto, a análise de sensibilidade apenas de estudos de coorte demonstrou um risco aumentado mais elevado (aproximadamente 40%) e alcançou significância estatística.

No entanto, um estudo de coorte prospectivo de base populacional com idosos de Washington descobriu que o uso de IBPs não estava associado à demência ou ao risco de DA (Gray *et al*., 2018). O estudo combinou a verificação rigorosa do status de demência com dados farmacêuticos computadorizados que datam de muitos anos, o que permitiu examinar o impacto do uso cumulativo de IBPs durante um longo período. Diferentemente de estudos realizados na Alemanha (Haenisch *et al.*, 2015) e em Taiwan (Tai *et al.*, 2017) não foi encontrado um risco aumentado de demência ou DA com o uso de IBPs. Dadas algumas das descobertas conflitantes entre os estudos publicados, pesquisas adicionais seriam úteis em grandes estudos de coorte, com uma busca cuidadosa de casos de demência e números adequados de usuários de IBPs de longo prazo (Gray *et al.*, 2018).

Todavia, um estudo envolvendo uma robusta coorte nacional dinamarquesa de 1.983.785 indivíduos com idades entre 60 e 75 anos entre 2000 e 2018 demonstrou que ocorreram 99.384 incidências de demência por todas as causas antes dos 90 anos. A razão da taxa de incidência de demência com uso constante de IBPs em comparação com nunca uso foi de 1,36 (IC 95%, 1,29 a 1,43) para idade de 60 a 69 anos no momento do diagnóstico, 1,12 (1,09 a 1,15) para 70 a 79 anos, 1,06 (1,03 a 1,09) para 80 a 89 anos e 1,03 (0,91 a 1,17) para mais de 90 anos. As associações exibiram um padrão de duração-resposta e foram maiores entre os casos mais jovens de demência (idade 60 a 69 anos no momento do diagnóstico) e diminuíram com o avanço da idade no momento do diagnóstico. O estudo também evidenciou que o início do tratamento com IBPs até >15 anos antes do diagnóstico foi associado a um aumento na taxa de demência (Pourhadi *et al.*, 2023).

Para os autores a associação observada entre a exposição cumulativa aos IBPs e o aumento da taxa de demência pode ser explicada pelos impactos relacionados aos IBPs na cognição, por exemplo, através da neurodegeneração e/ou danos cerebrovasculares. Os IBPs podem afetar as células cerebrais através de vários mecanismos, por exemplo, aumentando os níveis de Aβ bem como a exposição a longo prazo pode adicionalmente aumentar a disfunção vascular ao prejudicar a função endotelial, acelerando assim a progressão do dano cerebrovascular, potencialmente levando à demência vascular. Estudos aprofundados são necessários

para investigar a ligação potencial entre o uso de IBPs e a cognição (Pourhadi *et al*., 2023).

Muitos doentes iniciam a terapêutica com IBPs durante a hospitalização e, como os IBPs são medicamentos de venda livre, podem continuar a utilizá-los sem orientação médica adequada. A utilização racional dos IBPs, na menor dose e no menor tempo possível, é a chave para atenuar os efeitos adversos. Embora estes efeitos adversos tenham um potencial impacto clínico, a sua associação causal está ainda sujeita a validação (Chinzon *et al.,* 2022).

4. CONCLUSÃO

Em conclusão, a revisão dos estudos evidencia uma possível associação entre o uso de inibidores de bomba de prótons e o risco de demência, embora os resultados sejam ainda inconclusivos e variem entre as diferentes pesquisas. Os mecanismos propostos incluem a interferência dos IBPs na degradação de peptídeos Aβ, essenciais para a patogênese da doença de Alzheimer, bem como a inibição da V-ATPase, crucial para a acidificação lisossomal.

Além disso, a deficiência de vitamina B12 induzida pelos IBPs e sua relação com a função cognitiva também é destacada. Apesar dessas evidências, estudos adicionais, especialmente grandes coortes prospectivas, são necessários para estabelecer conclusões definitivas sobre a relação entre o uso de IBPs e a demência.

Assim, a utilização racional dos IBPs, com a menor dose e duração possíveis, é fundamental para minimizar potenciais riscos à saúde cognitiva dos pacientes.

REFERÊNCIAS

BADIOLA, N., ALCALDE, V., PUJOL, A., *et al*. The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. ***PLoS One***. 2013.

BARNES, D. E., YAFFE K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. **Lancet Neurol**,10:819-28, 2011.

CAETANO, C., VELOSO, M., BORDA, S. Proton pump inhibitors and dementia: what association? **Dement Neuropsychol**. 17, 2023.

CHINZON, D., DOMINGUES, G., TOSETTO, N., *et al*. Safety of long-term proton pump inhibitors: facts and myths. **Arq Gastroenterol**.59(2):219-225, 2022.

CORSONELLO, A., MAGGIO, M., FUSCO, S., *et al.* Proton pump inhibitors and functional decline in older adults discharged from acute care hospitals**. J Am Geriatr Soc**, 62:1110-5, 2014.

GRAY, S. L., WALKER, R. L., DUBLIN, S., *et al*. Proton pump inhibitor use and dementia risk: prospective population-based study. **J Am Geriatr Soc***.* 66:247–253, 2018.

GIULIANO, S., MONTEMAGNO, C., DOMDOM, M. A., *et al*. Should evidence of an autolysosomal de-acidification defect in Alzheimer and Parkinson diseases call for caution in prescribing chronic PPI and DMARD? **Autophagy.** 2800-2806, 2023.

GOMM, W., VON HOLT, K., THOME, F., *et al*. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. **JAMA Neurol***.* 73:410–416, 2016.

HAENISCH, B., VON HOLT, K., WIESE, B., *et al*. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. ***European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience****.* 265(5):419–428, 2015.

KANTOR, E. D., REHM, C. D., HAAS, J. S., *et al*. Trends in prescription drug use among adults in the United States from 1999-2012. ***JAMA****.* **314**(17):1818–1831, 2015.

KAWAS, C. H. Clinical practice. Early Alzheimer's disease. **N Engl J Med**. 349:1056-63, 2003.

KIM, J. H., OH, J. K., KIM, Y. H., *et al*. Association between proton pump inhibitor use and parkinson's disease in a Korean Population. **Pharmaceuticals (Basel).**15(3):327, 2022.

KUMAR, R., KUMAR, A., NORDBERG, A., *et al*. Proton pump inhibitors act with unprecedented potencies as inhibitors of the acetylcholine biosynthesizing enzyme—A plausible missing link for their association with incidence of dementia. **Dement**. 16: 1031-1042, 2020.

YOUNKIN, S. G. The role of A*β*42 in Alzheimer's disease. ***Journal of Physiology-Paris****.* 92(3-4):289–292, 1998.

LASSALLE, M., LE TRI, T., BARDOU, M., *et al*. Use of proton pump inhibitors in adults in France: a nationwide drug utilization study. **Eur J Clin Pharmacol**. 76: 449-457, 2020.

LIVINGSTON, G., HUNTLEY, J., SOMMERLAD, A., *et al*. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. **Lancet**. 396: 413-446, 2020.

MA, F., WU, T., ZHAO, J., *et al*. Plasma homocysteine and serum folate and vitamin B_{12} levels in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a case-control study. ***Nutrients***. 9(12), 2017.

MANDELKOW, E. M., MANDELKOW, E. Biochemistry and cell biology of tau protein in neurofibrillary degeneration. ***Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine***. 2012.

ORTIZ-GUERRERO, G., AMADOR-MUÑOZ, D., CALDERÓN-OSPINA, C. A., *et al*. Proton Pump Inhibitors and Dementia: Physiopathological Mechanisms and Clinical Consequences. **Neural Plast**. 21:5257285, 2018.

OTHMAN, F., CARD, T. R., CROOKS, C. J. Proton pump inhibitor prescribing patterns in the UK: a primary care database study. **Pharmacoepidemiol Drug Saf.** 25: 1079-1087, 2016.

PENNINX, B. W., GURALNIK, J. M., FERRUCCI, L., Fried L. P., et al. Vitamin B_{12} deficiency and depression in physically disabled older women: epidemiologic evidence from the Women's Health and Aging Study. ***The American Journal of Psychiatry***.157(5):715–721, 2000.

POTTEGÅRD, A., BROE, A., HALLAS, J., *et al*. Use of proton-pump inhibitors among adults: a Danish nationwide drug utilization study. **Therap Adv Gastroenterol**. 9: 671-678, 2016.

POURHADI, N., JANBEK, J., JENSEN-DAHM, C., Gasse C., *et al*. Proton pump inhibitors and dementia: A nationwide population-based study. **Alzheimers Dement**. 2023.

RAFIEE, S., ASADOLLAHI, K., RIAZI, G., *et al*. Vitamin B12 inhibits tau fibrillization via binding to cysteine residues of tau. *ACS* ***Chemical Neuroscience***. 8(12):2676–2682, 2017.

RAVAGLIA, G., FORTI, P., MAIOLI, F., *et al*. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. ***The American Journal of Clinical Nutrition***. 82(3):636–643, 2005.

SAVARINO, V., DULBECCO, P., SAVARINO, E. Are proton pump inhibitors really so dangerous? ***Digestive and Liver Disease***. 48(8):851–859, 2016.

TAI, S. Y., CHIEN, C. Y., WU, D. C., *et al*. Risk of dementia from proton pump inhibitor use in Asian population: A nationwide cohort study in Taiwan. **PLoS One**. 12(2), 2017.

WIJARNPREECHA, K., THONGPRAYOON, C., PANJAWATANAN, P., *et al.* Proton pump inhibitors and risk of dementia. **Ann Transl Med**. 4(12):240, 2016.