

Uso prolongado de inibidores de bomba de prótons e declínio cognitivo



<https://doi.org/10.56238/medfocoexplconheci-043>

Rachel Melo Ribeiro

Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia – RENORBIO, Universidade Federal do Maranhão (UFMA), 65080-805, São Luís, MA, Brasil.

Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, Brasil

Programa de Pós-graduação em Educação Física, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, Brasil

João Pedro Lima dos Santos

Graduando em Medicina, Universidade Federal do Maranhão (UFMA), 65080-805, São Luís, MA, Brasil.

Alexandre Magno Moraes Furtado

Graduando em Medicina, Universidade Federal do Maranhão (UFMA), 65080-805, São Luís, MA, Brasil.

Wesley do Nascimento Silva

Graduando em Medicina, Universidade Federal do Maranhão (UFMA), 65080-805, São Luís, MA, Brasil.

Emanoel Ribeiro de Brito Junior

Graduando em Medicina, Universidade Federal do Maranhão (UFMA), 65080-805, São Luís, MA, Brasil.

João Pedro Silva Majewski

Graduando em Medicina, Universidade Federal do Maranhão (UFMA), 65080-805, São Luís, MA, Brasil.

Isabela Carolyne de Melo Costa

Graduando em Medicina, Universidade Federal do Maranhão (UFMA), 65080-805, São Luís, MA, Brasil.

Gildean Pereira Costa

Graduando em Medicina, Universidade Federal do Maranhão (UFMA), 65080-805, São Luís, MA, Brasil.

Marina Gomes Cantanhede

Graduando em Medicina, Universidade Federal do Maranhão (UFMA), 65080-805, São Luís, MA, Brasil.

Emir Nunes Paulino

Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia – RENORBIO, Universidade Federal do Maranhão (UFMA), 65080-805, São Luís, MA, Brasil.

Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, Brasil

Carlos Alberto Alves Dias Filho

Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia – RENORBIO, Universidade Federal do Maranhão (UFMA), 65080-805, São Luís, MA, Brasil.

Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, Brasil

RESUMO

Dentre os medicamentos mais prescritos no mundo, temos os Inibidores de Bombas de Prótons (IBPs), utilizados para tratamento de doenças pépticas. Estudos recentes têm associado o uso de IBPs à demência. Baseado nisso, a presente revisão sistemática selecionou artigos científicos publicados no corrente ano, na base de dados Pubmed, com os descritores: “proton pump inhibitors” e “dementia” combinados por meio do operador booleano AND. Os estudos encontrados mostram divergências na comunidade científica sobre o declínio cognitivo estar associado ao uso prolongado de IBP. Autores encontraram maior risco de demências associado ao uso de IBPs, sugerindo possível efeito cumulativo. A interação com a via colinérgica parece ser relevante. Os resultados encontrados contribuem para um alerta sobre o uso indiscriminado dessa classe terapêutica, além da necessidade da instituição de terapêutica personalizada ao paciente portador de demência.

Palavras-chave: Inibidores de Bomba de Prótons, Declínio Cognitivo, Efeitos Adversos.



1 INTRODUÇÃO

Os Inibidores de Bombas de Prótons (IBPs) são utilizados para tratar Doença do Refluxo Gastroesofágico, Doença Ulcerosa Péptica e infecções por *Helicobacter pylori*. Pode ser usado para a profilaxia de DUP induzida por estresse e Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINE) (KIM, 2021), estando entre os medicamentos mais prescritos em todo o mundo, sendo considerados seguros e eficazes (BAIK; FUNG; MCDONALD, 2022).

Estudos recentes têm associado o uso dos IBPs a alguns efeitos adversos, como aumento do risco de fraturas (RIBEIRO et al., 2022), má absorção de vitaminas e minerais como vitamina B12 e ferro, além de relatos de demência (PERRY et al., 2020)

A demência tem tido especial relevância, pois essa é uma síndrome de declínio cognitivo que atinge globalmente cerca de 50 milhões de pessoas, estima-se que até o ano de 2050 acometa aproximadamente 131 milhões (PONJOAN et al., 2019), sendo prevalente em indivíduos idosos, causando incapacidade, afetando o comportamento, o pensamento e a memória (AARSLAND, 2020).

CHINZON *et al.* (2021), relataram que a divergência de opiniões na comunidade científica para o uso de IBP estar associado ou não ao declínio cognitivo, é consequência da baixa qualidade das evidências científicas, muitas vezes resultantes de estudos observacionais e retrospectivos com amostras heterogêneas. Posteriormente, afirmaram que esses estudos em geral representam evidências de baixa qualidade (CHINZON et al., 2022). Corroborando com Chinzon et al. (2022), Wang, Tian, Yan, (2022) sugerem que o uso de IBPs não aumentam o risco de demência.

Dessa forma, a finalidade desta revisão integrativa foi sintetizar evidências obtidas em pesquisas sobre a relação do uso de Inibidores de Bombas de Prótons (IBPs) e demência, ordenada e abrangente, contribuindo para o aprofundamento do conhecimento do tema.

2 METODOLOGIA

Para o desenvolvimento do trabalho, foi realizado uma busca criteriosa de artigos científicos originais publicados em 2023, na base de dados do PubMed, utilizando os descritores “proton pump inhibitors” e “dementia” combinados por meio do operador booleano AND, de acordo com as diretrizes preconizadas do PRISMA.

Como critérios de inclusão foram considerados os estudos originais, que apresentaram os descritores no título ou no resumo e escritos na língua inglesa. Foram excluídos os artigos escritos em outras línguas, que não inglês, além daqueles cujo título ou resumo/abstract não se adequou ao tema proposto. Excluíram-se também comentários, livros, revisões de literatura e artigos indisponíveis ao acesso gratuito. Após extensivas análises, apenas 02 trabalhos preencheram todos os critérios de seleção e foram incluídos neste estudo.



3 RESULTADOS

A base de dados PubMed apresenta 2 manuscritos que abordam a temática do uso dos IBPs à demência.

Segundo FRIESEN *et al.* (2023), o risco de demência não deve ser considerado um fator importante na prescrição de IBPs. O estudo incluiu 207.380 participantes fazendo uso da medicação a longo prazo. Para alcançar o resultado, cinco modelos diferentes foram criados a partir da combinação do tipo exposição (uso prévio ou durante a coorte) com a análise de variáveis. Os resultados demonstraram relações significativas apenas antes do ajuste para comorbidades, entretanto, os usuários de IBPs tiveram maiores taxas de morbidades como doenças cardiovasculares, diabetes mellitus e depressão (sendo mais expressivas naqueles com maior grau de uso). Tais condições são fatores de risco individuais para o desenvolvimento de demência e após o ajuste nenhum dos modelos apresentou resultados significativos. de maneira geral, os autores sugerem que pacientes que utilizam IBPs por longo prazo, não apresentaram maior chance de desenvolvimento de demência em relação aos não utilizadores.

A fim de propor um mecanismo que possa explicar o risco de desenvolvimento demência após o uso de IBPs, BAIDYA *et al.* (2023) analisaram as vias de transdução mecanísticas das interações moleculares entre os IBPs e a enzima colina acetil-transferase (ChAT) através de simuladores de acoplamento molecular e dinâmica molecular. Essa enzima é responsável pela biossíntese de acetilcolina, um neurotransmissor envolvido no funcionamento cognitivo (memória, aprendizagem e sono) bem como na função neuromotora. Como prova disso, existem evidências de perda de neurônios colinérgicos centrais no cérebro de pacientes diagnosticados com Alzheimer, como explicam os autores.

Previamente, estes mesmos autores haviam relatado a inibição da atividade da ChAT através do uso de IBPs em testes de cinética enzimática *in vitro*. Em seu novo estudo, utilizando programas de acoplamento molecular *in silico*, diferentes drogas dessa classe foram ligadas ao sítio ativo da enzima evidenciando forte interação do anel de piridina dos IBPs, com o resíduo do aminoácido Hys₃₂₄. As moléculas testadas, apresentaram maior afinidade com a ChAT quando comparadas com um inibidor clássico da enzima, e os complexos IBP-ChAT se mantiveram estáveis durante todos os testes de de dinâmica molecular. Uma das vantagens dos IBPs é a maior facilidade de atravessar a barreira hematoencefálica, potencializando seus efeitos a nível central. Este mecanismo se associa a outros já evidenciados na literatura como a deficiência de vitamina B12 e o aumento da secreção de peptídeos β -amiloides, que também podem causar declínio cognitivo e interferências na via colinérgica (WANG, H.; TIAN, L.; YAN, X, 2022).

A Tabela 1 mostra uma descrição resumida dos trabalhos incluídos neste estudo, destacando o tipo do estudo, local de execução e os achados principais.



Tabela 1: Ensaios clínicos que abordam a correlação do uso de IBPs e demência.

Título	País	Amostra/ Método do Estudo	Resultados	Referência
Mechanistic insight into the inhibition of choline acetyltransferase by proton pump inhibitors.	Índia	Estudo experimental <i>in silico</i> com moléculas de IBPs e colina acetiltransferase (ChAT). Analisa a mecânica das interações moleculares entre os IBPs e ChAT através de simuladores de acoplamento molecular e dinâmica molecular.	Os IBPs apresentaram afinidade igual ou superior ao inibidor clássico da ChAT para o sítio catalisador da enzima. Os complexos IBP-ChAT se mantiveram estáveis ao longo do tempo de simulação, onde o anel de piridina interagiu principalmente com o resíduo do aminoácido Hys ₃₂₄ .	Baidya <i>et al.</i> (2023)
Signal and noise: Proton pump inhibitors and the risk of dementia?	Canadá	Estudo de coorte prospectivo com dados do <i>Manitoba Population Research Data Repository</i> . Investiga, por até 22 anos, o risco para desenvolvimento de demência pelo uso cumulativo de IBPs, em participantes de diferentes grupos de idade e sem diagnóstico prévio de demência.	Participantes com uso a longo prazo de IBPs não apresentaram maior chance de desenvolvimento de demência em relação aos não utilizadores após ajuste para comorbidades e outras variáveis.	Friesen <i>et al.</i> (2023)

Fonte: Elaboração própria.

4 CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática corrobora atualizações do uso dos IBPs encontradas na literatura atual, contribuindo para a instituição de terapêutica personalizada ao paciente portador de demência.

Por outro lado, os estudos discutidos nesse estudo mostraram divergir quanto à associação de demência e IBP. Para o que sugere declínio cognitivo nos pacientes, os autores argumentam que o uso crônico prolongado se mostrou mais evidente, tendo possível efeito cumulativo.

Mais estudos são necessários para caracterização mecânica do uso de IBPs e sua associação à demência.



REFERÊNCIAS

- AARSLAND, D. Epidemiology and Pathophysiology of Dementia-Related Psychosis. *J Clin Psych*, v. 81, n. 5, 15 set. 2020.
- AHN, N. et al. Emulating a Target Trial of Proton Pump Inhibitors and Dementia Risk Using Claims Data. *Eur J Neurology*, v. 29, n. 5, p. 1335–1343, 25 fev. 2022.
- BAIDYA, A. T. K. et al. Mechanistic Insight into the Inhibition of Choline Acetyltransferase by Proton Pump Inhibitors. *ACS Chem Neurosci*, v. 14, n. 4, p. 749–765, 7 fev. 2023.
- BAIK, S. H.; FUNG, K.-W.; MCDONALD, C. J. The Mortality Risk of Proton Pump Inhibitors in 1.9 Million US Seniors: an Extended Cox Survival Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, v. 20, n. 4, p. e671–e681, jan. 2021.
- CHINZON, D. et al. Safety of Long-Term Proton Pump Inhibitors: Facts and Myths. *Arq Gastroenterol*, v. 59, n. 2, p. 219–225, 6 jul. 2022.
- CHOI, H. G. et al. Associations between Proton Pump Inhibitors and Alzheimer’s disease: a Nested Case–Control Study Using a Korean Nationwide Health Screening Cohort. *Alzheimers Res Ther*, v. 14, n. 1, 1 jul. 2022.
- COLLIN, B. G. et al. The Effects of Proton Pump Inhibitors on Neuropsychological Functioning. *Appl Neuropsych-Adul*, v. 29, n. 6, p. 1–10, 2 mar. 2021.
- FRIESEN, K. J. et al. Signal and Noise: Proton Pump Inhibitors and the Risk of Dementia? *Clin Pharmacol Ther*, v. 113, n. 1, p. 152–159, 8 nov. 2022.
- HAEFLIGER, R. et al. Neuropsychological Assessment after Long-Term Omeprazole Treatment. *Appl Neuropsych-Adul*, p. 1–9, 5 ago. 2022.
- PONJOAN, A. et al. Epidemiology of Dementia: Prevalence and Incidence Estimates Using Validated Electronic Health Records from Primary Care. *Clin Epidemiol*, v. 11, n. 1, p. 217–228, 4 mar. 2019.
- WANG, H.; TIAN, L.; YAN, X. No Association between Acid Suppressant Use and Risk of Dementia: an Updated Meta-Analysis. *Eur J Clin Pharmacol*, v. 78, n. 3, p. 375–382, 22 nov. 2021.
- WEISS, A. et al. Chronic Omeprazole Use in the Elderly Is Associated with Decreased Risk of Dementia and Cognitive Decline. *Digest Liver Dis*, v. 54, n. 5, p. 622–628, 1 maio 2022.
- WU, C. et al. Gastric Acid Suppressants and Cognitive Decline in People with or without Cognitive Impairment. *Alzheimers Dement (NY)*, v. 8, n. 1, jan. 2022.
- ZHANG, P. et al. Regular Proton Pump Inhibitor Use and Incident dementia: Population-Based Cohort Study. *BMC Med*, v. 20, n. 1, 1 set. 2022.