



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS MÉDICAS

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**O USO PROLONGADO DE INIBIDOR DE BOMBA DE PRÓTONS E SUA
RELAÇÃO COM A DEMÊNCIA EM IDOSOS**

Uma Revisão Sistemática

Campina Grande

2017



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS MÉDICAS

**USO PROLONGADO DE INIBIDOR DE BOMBA DE PRÓTONS E SUA RELAÇÃO
COM A DEMÊNCIA EM IDOSOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**ORIENTADORA: Dr.^a MARIA DAS GRAÇAS LOUREIRO DAS CHAGAS
CÂMPELO**

DISCENTES: NATALYA ALVES DE OLIVEIRA

RENATA LEAL DE CASTRO

Campina Grande

2017

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG

O482n

Oliveira, Natálya Alves de.

Uso prolongado de Inibidor de Bomba de Prótons e sua relação com a demência em idosos: Uma revisão sistemática / Natálya Alves de Oliveira, Renata Leal de Castro. – Campina Grande, 2017.

28f.; il; tab.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências Médicas, Curso de Medicina, Campina Grande, 2017.

Orientadora: Maria das Graças Loureiro das Chagas Câmpelo, Dra.

1.Omeprazol. 2. Inibidor de Bomba de Prótons. 3.Demência. 4.Déficit Cognitivo.
I.Título. II.Castro, Renata Leal de.

BSHUAC/CCBS/UFCG

CDU 616.894(043.3)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CAMPINA GRANDE

12
3309
334199
17
B00007

ANEXO VI

Ata da Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)

As 8:25 horas do dia 12/09/2017, nas dependências do Hospital Universitário Alcides Carneiro, da Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, realizou-se a defesa do TCC intitulado:

O uso prolongado de inibidor de bomba de prótons e sua relação com a demência em idosos

de autoria do(s) aluno(s):

Natalya Alves de Oliveira
Renatta Roal de Basto

sendo orientados por:

prof. Maria dos Graças Loureiro dos Anjos Campêlo

E Co orientador:

Estiveram presentes, os seguintes componentes da Banca Examinadora:

Maria dos Graças Loureiro dos Anjos Campêlo
Thiaguinho Gomes da Silva
Ednaldo Marques Bezerra Filho

Iniciados os trabalhos, o Presidente da Banca Examinadora, Professor(a) Orientador(a) sorteou o aluno:

passando a palavra ao mesmo para iniciar a apresentação, que teve 30 minutos para fazê-lo. A apresentação durou 30 minutos, após a qual foi iniciada a discussão e arguição pela Banca Examinadora. A seguir, os discentes retiraram-se da sala para que fosse atribuída a nota. Como resultado, a Banca resolveu aprovar o trabalho, conferindo a nota final de 9,5. Não havendo mais nada a tratar, deu-se por encerrada a sessão e lavrada a presente ata que vai assinada por quem de direito.

Campina Grande, 12/ setembro 2017

Orientador

Maria dos Graças Loureiro dos Anjos Campêlo

Titular 1

Luciana Lúcia dos Santos

Titular 2

Ednaldo Marques Bezerra Filho

Suplente

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

Av. Juvêncio Arruda 795 - Bodocongó - Campina Grande - Paraíba - CEP 58109-790

RESUMO

A demência é umas das principais causas de incapacidade na velhice, sendo considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um problema de saúde pública. Devido sua importante repercussão social e econômica, estudos relacionados aos possíveis riscos tem mostrado que o uso prolongado dos Inibidores de Bomba de Prótons (IBP) possa estar associado a um comprometimento cognitivo. **Objetivo:** analisar a associação entre o uso prolongado de IBP e o desenvolvimento de comprometimento cognitivo e demência. **Métodos:** pesquisa em bancos de dados eletrônicos - Scopus, PubMed e BVS (MEDLINE e LILACS). Foram selecionados apenas estudos originais de caso-controle, coorte transversal ou coorte; nos idiomas inglês, português e espanhol; publicados até março de 2017; e cujo objetivo principal fosse analisar a associação IBP e alterações cognitivas em idosos. **Resultados:** O risco de demência relacionada ao uso de IBPs foi evidenciado em todos os artigos analisados e ligeiramente mais pronunciado no sexo masculino comparado ao sexo feminino. **Discussão:** Estudos demonstraram que os IBPs podem reduzir a atividade do sistema fagocítico mononuclear do cérebro e aumentar a atividade da enzima β -secretase BACE1, resultando no acúmulo de peptídeos beta-amiloides. Outra possível relação entre IBP e demência se deve à deficiência de vitamina B12. A diminuição da produção de ácido gástrico induzida pelo IBP poderia conduzir à absorção deficiente dessa vitamina, como consequência, a síntese de DNA fica prejudicada. Embora haja poucas pesquisas publicadas sobre os efeitos dos IBPs em humanos e sua relação com déficit cognitivo, a maioria de caráter observacional; após a exclusão de potenciais fatores de confusão, os estudos analisados foram concordantes quanto ao risco de aumento na incidência de demência associado ao uso crônico de IBP. **Conclusão:** Analisando os resultados obtidos, pode-se considerar que o uso de IBP está associado a um maior risco de demência, porém essa revisão da literatura apresenta resultados limitados devido ao pequeno número de artigos selecionados pelos critérios previamente estabelecidos para a pesquisa e pelo caráter observacional dos estudos.

PALAVRAS-CHAVE: Omeprazol, Inibidor de Bomba de Prótons, Demência, Déficit Cognitivo.

ABSTRACT

Dementia is one of the main causes of disability in old age and is considered by the World Health Organization (WHO) as a public health concern. Due to its important social and economic repercussions, studies related to the possible risks of such disorder have shown that prolonged use of Proton-pump Inhibitors (PPI) may be associated with cognitive impairment. **Aim:** To analyze the association between prolonged use of PPI and the development of cognitive impairment and dementia. **Methods:** This study comprised search in electronic databases - Scopus, PubMed and BVS (MEDLINE and LILACS). Only original case-control, transverse cohort or cohort studies were selected, which should be in English, Portuguese or Spanish; published until March 2017; and whose aimed to analyze the PPI association with cognitive alterations in the elderly. **Results:** The risk of dementia related to the use of PPIs was evident in all studies analysed, being slightly more pronounced in males when compared to females. **Discussion:** Studies demonstrated that PPIs can reduce the brain mononuclear phagocytic system activity as well as increase enzyme β -secretase BACE1 activity, resulting in accumulation of beta-amyloid peptides. Another possible relationship between PPI and dementia regards vitamin B12 deficiency. Decreased gastric acid production induced by PPI could perhaps lead to poor absorption of this vitamin, as a consequence, DNA synthesis gets impaired. Although there is little published research on the effects of PPIs on human beings and their relation to cognitive impairments, most of them presents with observational design; after exclusion of potential confounders, the studies analyzed were in agreement with the risk of increased incidence of dementia associated with chronic use of PPI. **Conclusion:** Based on the results, it is possible to conclude that the use of PPIs is associated with increased risk of dementia, however this literature review displayed limited results due to the small number of studies selected by the previously established criteria for the research as well as due to the predominant observational study-design in such studies.

KEY WORDS: Omeprazole, Proton Pump Inhibitor, Dementia, Cognitive Deficit.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma para a seleção de estudos para análise nesta revisão sistemática.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Características gerais e avaliação da qualidade dos estudos incluídos.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

IBP(s) - Inibidor(es) de Bomba de Prótons

OMS - Organização Mundial de Saúde

Apo E4 - Apolipoproteína E4

NOS - Escala de Newcastle-Ottawa

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

AVC - Acidente Vascular Cerebral

NHIRD - Banco de dados do Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde de Taiwan

ÍNDICE

1.INTRODUÇÃO	11
2.JUSTIFICATIVA	13
3.OBJETIVOS	14
4.METODOLOGIA	15
5.RESULTADOS	16
6.DISSCUSSÃO	20
7.CONCLUSÕES	23
8.REFERÊNCIAS	24
APÊNDICE A (NEWCASTLE-OTTAWA)	26
APÊNDICE B (CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE)	29

1. INTRODUÇÃO

Em virtude da redução da natalidade e do aumento da expectativa de vida populacional, o número de pessoas idosas no mundo vem crescendo de maneira rápida. Com ela, os desafios de ordem econômica e social – principalmente no campo da Saúde - trazem consigo a necessidade não só de políticas públicas, como também de pesquisas que visem a melhoria desse processo, que é o envelhecimento. Neste contexto, a demência surge como um dos focos, por ser uma das principais causas de incapacidade na velhice. Atualmente, atinge mais de 35 milhões de casos no mundo, com uma previsão de um aumento calculado em 7,7 milhões ao ano.¹

A demência caracteriza-se pelo declínio progressivo e global da memória, associado ao déficit de uma ou mais funções cognitivas (linguagem, agnosia, apraxias, funções executivas), cuja intensidade interfere no desempenho social diário ou ocupacional do indivíduo.² É uma doença debilitante, que demanda cuidados durante todo o curso da enfermidade, tendo, por isso, um impacto socioeconômico considerável tanto para a família quanto para o sistema de saúde.^{1,3} Sem um tratamento curativo estabelecido, algumas drogas vêm sendo estudadas quanto ao seu uso crônico e sua possível relação com o risco de demência. Entre as classes medicamentosas vigentes, podemos destacar os Inibidores de Bomba de Prótons (IBPs), os quais vem sendo alvo de investigação devido a descoberta de possíveis efeitos adversos relacionados ao déficit cognitivo. Os IBPs são uma das classes de medicamentos mais prescritas no mundo. Em 2006, os custos da prescrição destes totalizaram em 7 bilhões em todo o mundo.⁴

Os IBPs atuam através da inibição irreversível da H^+/K^+ -ATPase, etapa terminal na via da secreção ácida, e tem como um de seus principais representantes o omeprazol, um dos primeiros da classe, lançado em 1989. Desde sua introdução, as prescrições de IBP dobraram e sem razões aparentes para tal crescimento. No entanto, seu uso é facilitado, pois combinam um alto nível de eficácia juntamente com uma baixa toxicidade; além de, em geral, serem bem tolerados pelo organismo - menos de 3% dos pacientes relatam efeitos colaterais ou adversos.⁵ Mas, ainda que consideradas seguras, estudos recentes mostram uma relação significativa dessas medicações com o déficit cognitivo; com relatos sobre a deficiência de vitamina B12 e um potencial aumento dos níveis da proteína beta amiloide no cérebro.⁶

Prescritos de forma contínua como terapia a longo prazo, o uso de IBP continua a crescer a cada ano em quase todos os países, principalmente entre a população adulta e idosa.

Verifica-se que a taxa de uso inadequado desses medicamentos é, em média, acima de 57% em pacientes internados e de 50% em pacientes atendidos na atenção primária – estimando-se que até 70% das prescrições tenham indicação e duração de tratamento inapropriadas. São taxas altas e preocupantes, as quais mostram que estes vêm sendo usados de forma inadequada e sem uma preocupação com os possíveis efeitos de seu uso crônico.⁷

A demência tem importante impacto socioeconômico e é hoje considerada, pela Organização Mundial de Saúde (OMS), um problema de saúde pública digno de atenção. Considerando que os estudos observacionais recentes tem mostrado que o uso de IBP pode potencialmente ser um fator de risco para esta deficiência e os déficits cognitivos como um todo; o trabalho em questão buscou, por meio de uma revisão sistemática, avaliar essa associação visto a importância desta pesquisa para tal condição social vigente.

2. JUSTIFICATIVA

Depois da introdução do primeiro IBP, o omeprazol, em 1989, na terapêutica da doença dispéptica; o uso dessa classe medicamentosa aumentou significativamente, principalmente em pessoas idosas. De acordo com pesquisas, até 70% de todas as prescrições de IBP podem ter indicação ou duração de tratamento inapropriadas, gerando a preocupação de possíveis efeitos deletérios associados.⁷

As demências são doenças crônicas progressivas que causam grande impacto social e econômico, não somente para o indivíduo e sua família como também para as nações, sendo, por isso, consideradas um problema de saúde pública. Esta revisão sistemática visa buscar, nos mais variados estudos publicados, evidências da relação entre risco aumentado de desenvolver distúrbios neurocognitivos com o uso prolongado de IBP, principalmente na população idosa. Devido à controvérsia existente entre essa associação (IBP e demência) e à pequena quantidade de estudos relacionados ao tema, atrelada à gravidade clínica e social dessas patologias, tornam-se relevantes as pesquisas que visam identificar os fatores de risco modificáveis, na tentativa de reduzir a incidência desta afecção, contribuindo para um envelhecimento saudável com melhor qualidade de vida.

3. OBJETIVOS

Objetivo Geral

- Avaliar, por meio de uma revisão sistemática da literatura, a associação entre o uso prolongado de IBP e o desenvolvimento de comprometimento cognitivo e demência em pacientes idosos.

Objetivos Específicos

- Relacionar o uso crônico de IBP em idosos e a prevalência de doenças que se caracterizam por declínio cognitivo e demência.
- Relacionar o uso do IBP com a deficiência de vitamina B12.
- Relacionar o uso de IBP com o aumento da produção da proteína beta-amiloide.

4. MÉTODO

Este estudo é uma revisão sistemática da literatura, realizada no primeiro semestre de 2017, cujo foco foi avaliar a associação entre o uso prolongado de IBP e o risco de se desenvolver demência e/ou comprometimento cognitivo em idosos. Foi realizado um levantamento bibliográfico nos bancos de dados eletrônicos Scopus, PubMed e BVS (MEDLINE e LILACS), utilizando-se dos seguintes descritores: IBP e demência, IBP e cognição, IBP e déficit cognitivo, Omeprazol e demência e Omeprazol e cognição.

A elegibilidade dos artigos foi determinada, de forma independente, pelos dois autores e as diferenças nesta determinação foram resolvidas por consenso mútuo. A seleção foi iniciada pela exclusão dos repetidos e eleição dos títulos que se adequavam. Em seguida, foi feita a leitura dos resumos e analisado os critérios de inclusão e de exclusão estabelecidos. Nos critérios de inclusão entraram: apenas estudos originais de caso-controle, coorte transversal ou coorte; nos idiomas inglês, português e espanhol; publicados até março de 2017; e cujo objetivo principal fosse analisar a associação entre os IBPs e as alterações cognitivas em idosos. Excluíram-se os artigos que não se enquadraram nestes critérios, publicações na forma de relato de caso, anais de congresso, artigos de revisão, abstracts ou comentários de artigos originais e estudos envolvendo experimentos animais.

A qualidade de cada estudo também foi avaliada de forma independente por cada investigador usando a escala de avaliação de qualidade Newcastle-Ottawa (NOS) (Apêndice 1). Esta avalia os estudos em três domínios: a seleção dos participantes, a comparabilidade entre os grupos e a verificação da exposição para o estudo caso-controle e o resultado de interesse para o estudo de coorte. Pela avaliação final, os artigos que recebem pontuação igual ou superior a seis são considerados de boa qualidade.^{8,9}

Para a extração dos dados de cada estudo foi utilizado um formulário padronizado, extraíndo-se as seguintes informações: título, nome do autor e ano de publicação, país de origem, desenho do estudo, tamanho da amostra, idade dos participantes, origem da coleta de dados, tempo de pesquisa para a busca do resultado de interesse, método para identificar e verificar o uso de IBPs, bem como o diagnóstico de demência, covariáveis que foram ajustadas na análise multivariada, conclusão e classificação pela NOS. Para garantir a precisão, este processo também foi realizado de forma independente pelos pesquisadores e qualquer discrepância foi resolvida com referência aos artigos originais. Não houve qualquer conflito de interesse no presente estudo.

5. RESULTADOS

A estratégia de pesquisa obteve um total de 488 artigos na busca inicial, dos quais 455 foram excluídos por serem artigos repetidos e por não se adequarem ao objetivo proposto quando se analisou os títulos. Dos 36 restantes, 30 não se enquadraram nos critérios de inclusão citados e 2 não relataram o resultado de interesse, uma vez que eram estudos descritivos sem comparadores. No final, 4 artigos (três estudos de coorte e um estudo de caso-control) preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos na análise de dados. A Figura 1 descreve o fluxograma seguido durante a revisão da literatura e o processo de seleção do estudo. As características gerais de cada artigo e a avaliação da qualidade dos estudos incluídos estão descritas na Tabela 1.

Figura 2. Fluxograma para a seleção de estudos para análise nesta revisão sistemática.

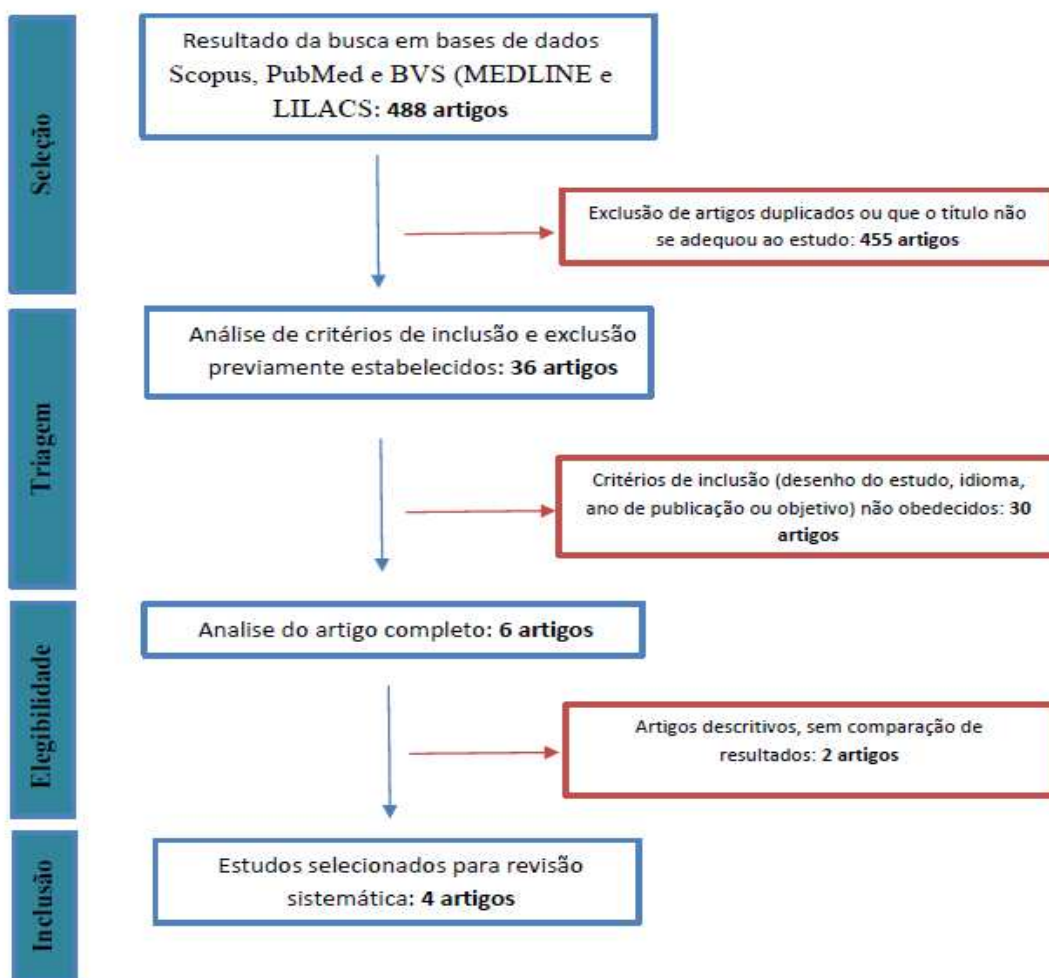


Tabela 2- Características gerais e avaliação da qualidade dos estudos.

Título	Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia.	Prolonged use of proton pump inhibitors and cognitive function in older adults.	Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors.	Risk of dementia from proton pump inhibitor use in Asian population: A nationwide cohort study in Taiwan.
Autor / Ano	Gomm <i>et al.</i> (2016)	Herghelegiu, Prada e Nacu (2015)	Haenisch <i>et al.</i> (2015)	Tai <i>et al.</i> (2017)
País	Alemanha	Romênia	Alemanha	Taiwan
Estudo	Coorte Prospectivo	Caso Controle	Coorte Prospectivo	Coorte
Idade	≥ 75anos	≥ 65 anos	≥ 75 anos	≥40 anos
Amostra	73679	148	3076	15726
Grupo de estudos	Pacientes selecionados do banco de dados da seguradora Alemã "Allgemeine Ortskrankenkassen", entre 2004 e 2011, sem diagnóstico de demência no ano inicial.	Pacientes atendidos na Clínica Ambulatorial de Geriatria do Instituto Nacional de Gerontologia e Geriatria "Ana Aslan".	Pacientes que fizeram parte do estudo alemão AgeCoDe, que não tinham diagnóstico de demência quando recrutados.	Pacientes escolhidos criteriosamente de acordo com as informações do "Banco de dados do Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde de Taiwan (NHIRD)".
Tempo de Pesquisa	Considerou-se os dados registrados de 2004 a 2011. A coleta foi feita entre agosto e novembro de 2015.	A coleta de dados e realização da pesquisa ocorreu em 8 meses entre 2014 e 2015.	Considerou-se os dados registrados entre 2003 e 2007.	Considerou-se os dados registrados entre 2000 e 2010.
Tempo de Uso (IBP)	Mínimo de 1 receita médica/trimestre em cada intervalo da pesquisa (18 meses)	> 6meses/ano e > 3 anos consecutivos	Qualquer descrição de "uso regular" informado nos períodos de acompanhamento da coleta de dados.	Uso registrado entre 2000 a 2003, contabilizando a dose cumulativa (soma da dose diária no tempo de uso).

Variáveis	Idade, sexo, polifarmácia (≥ 5 medicações concomitantes ao IBP) depressão, diabetes, AVE e doença cardíaca isquêmica.	HAS e Diabetes Obs: Nível educacional e sexo foram variáveis encontradas, mas que não foram excluídas no estudo.	Idade, sexo, nível educacional, presença do alelo Apo E4, polifarmácia (≥ 5 medicações concomitantes ao IBP), depressão, diabetes, AVE e doença cardíaca isquêmica.	Idade, sexo, urbanização, depressão, hiperlipidemia, doença vascular periférica, doença cardíaca isquêmica, AVE isquêmico, hipertensão e medicações consideradas como fator de risco.
Avaliação Cognitiva	Diagnósticos obtidos por meio de registros em prontuário.	Mini-Exame do Estado Mental e “ <i>Clock Drawing Test</i> ”	Diagnósticos obtidos a partir dos registros do estudo alemão realizado por Luck <i>et al.</i> (2010), que fez uso dos critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais IV.	Diagnósticos obtidos a partir dos registros provenientes da NHIRD.
Avaliação do risco.	RR 1.44 , IC 95%, [1,36-1,52]	OR = 3.67; p = 0.002; CI 95%	RR 1.38, CI 95 % [1.04–1.83] e para Doença de Alzheimer RR 1.44, CI 95 % [1.01–2.06]	RR 1.22, IC 95% [1,05-1,42]
Conclusão	Analisando os resultados obtidos, pode-se considerar que o uso de IBP está associado a um maior risco de demência.	O uso prolongado de IBPs deve ser evitado, pois parece estar associado a um aumento significativo do risco de demência.	Os achados sugerem que a ingestão de IBP seja prejudicial para pacientes idosos, aumentando o risco de demência.	Um risco aumentado de demência foi identificado entre os usuários asiáticos de IBP.
Escala de Newcastle-Ottawa	Seleção: 4 Comparabilidade: 2 Desfecho: 3 (Total: 9)	Seleção: 2 Comparabilidade: 2 Desfecho: 1 (Total: 5)	Seleção: 4 Comparabilidade: 2 Desfecho: 3 (Total: 9)	Seleção: 4 Comparabilidade: 2 Desfecho: 3 (Total: 9)

Na análise dos artigos selecionados observamos que os autores foram concordantes ao concluir que o uso de IBP por um longo prazo tem um aumento significativo do risco de desenvolver demência, como mostrado na Tabela 1. Os fatores de confusão - idade, depressão, acidente vascular cerebral (AVC), diabetes, duração da exposição ao IBP e o uso de anticolinérgicos – foram considerados como risco significativo para demência nos artigos de maior relevância. Tai *et al.* (2017) também mostraram evidência desse risco para as variáveis hipertensão e a hiperlipidemia. A exclusão dos fatores de confusão na avaliação do risco não apresentou mudança significativa nos resultados obtidos. Os riscos para gênero, doença cardíaca isquêmica e uso concomitante de outras medicações variaram para cada estudo.

Outras variáveis analisadas foram: o nível educacional (Haenisch *et al.*, 2015), o qual não teve efeito significativo no risco para demência; e os subtipos de IBP, entre os quais pode-se destacar o uso do Omeprazol como o mais prescrito, o que condiz com a literatura sobre o uso de IBPs no mundo. A doença de Alzheimer também foi analisada por Haenisch *et al.* (2015) – neste estudo, o uso de IBP se mostrou um risco assim como para qualquer demência; enquanto AVC e diabetes não tiveram risco significativo para o seu desenvolvimento. O alelo Apolipoproteína E4 (ApoE4), muito pesquisado na patologia, apresentou risco ligeiramente maior para esta deficiência quando comparado as demências de uma forma geral.

No trabalho de Herghelegiu, Prada e Nacu (2015) verificou-se um aumento do risco quatro vezes maior em pacientes que fizeram o uso crônico de IBP, no entanto, o artigo foi classificado como de menor relevância pela NOS devido apresentar potenciais limitações em seu estudo: a natureza subjetiva dos dados, os resultados baseados nos relatórios dos pacientes, além de outros fatores de risco de demência não considerados para controle.

6. DISCUSSÃO

Em quase todo o mundo, a população com 60 anos ou mais é a que mais cresce e, segundo projeções da OMS, atingirá cerca de 1,2 bilhão de idosos em 2025, podendo chegar aos 2 bilhões em 2050, ultrapassando pela primeira vez o número de crianças menores de 14 anos.¹⁰ O aumento da expectativa de vida implica no declínio fisiológico das funções orgânicas e, um exemplo típico são as síndromes demenciais. A prevalência desta em idosos dobra a cada cinco anos aproximadamente e alcança quase 20% dessa faixa etária a partir de 80 anos, representando uma das principais causas de incapacidade na velhice.¹¹

Tendo em vista que a demência é um problema de saúde pública, devido seu impacto e prevalência na população idosa, é importante buscar causas evitáveis de alterações cognitivas e formas de reduzir a incidência dessa comorbidade, melhorando a qualidade de vida da população idosa. Com esse objetivo, essa revisão sistemática analisa estudos publicados relacionando o uso prolongado de IBPs, uma das classes de medicamento mais prescritas no mundo, e o risco de demência em idosos. Um pequeno número de pesquisas foi publicado focando diretamente no efeito dos IBPs em humanos, e a maioria tem caráter observacional.

Um dos primeiros estudos que relacionou envelhecimento, cognição e demência foi realizado por Luck *et al.* (2010), separando os possíveis fatores de risco para demência, como idade avançada, sintomas depressivos, doenças cerebrovasculares e portadores de pelo menos um alelo apoE4. O estudo não evidenciou risco diferenciado para gênero, situação de vida, alcoolismo, tabagismo, história familiar de demência, hipertensão, hiperlipidemia, comprometimento da visão, doenças cardíacas, hipertireoidismo, hipotireoidismo, diabetes mellitus, insuficiência renal, doença hepática, doença de Parkinson, entre outras.¹² A partir dos dados desse estudo, Haenisch *et al.* (2014) publicaram a primeira análise epidemiológica que evidenciou a associação entre o risco aumentado de demência em idosos e o uso de IBP.⁶

O maior estudo relacionando o uso de IBPs e risco aumentado de demência foi publicado por Gomm *et al.* (2016) - um coorte retrospectivo, utilizando dados observacionais de 2004 a 2011, com 73.679 participantes com idade igual ou superior a 75 anos e sem o diagnóstico de demência no início do estudo. Os pacientes que receberam a medicação com IBP de forma regular apresentaram maior incidência de desenvolvimento de demência de forma estatisticamente significativa em comparação com os pacientes que não receberam a droga em investigação. O uso de IBPs foi associado a um aumento significativo no risco de demência.¹³

No estudo mais recente sobre o assunto, Tai *et al.* (2017) examinaram a associação potencial entre o uso de IBPs e a demência em asiáticos. Foram analisados os dados de 15726 participantes com idade igual ou superior a 40 anos e sem diagnóstico de demência, entre 1 de janeiro de 2000 e 31 de dezembro de 2003, a partir do banco de dados nacional de pesquisa de seguro médico de Taiwan.¹⁴ Os resultados encontrados foram semelhantes aos encontrados por Gomm *et al.* (2016).

A ocorrência de demência com o uso de IBPs foi ligeiramente mais pronunciada no sexo masculino comparado ao sexo feminino. Dos potenciais fatores de confusão que foram incluídos na análise, depressão, AVC e idade avançada mostraram o maior risco de demência.^{13,14} O uso de IBP em pacientes idosos, por sua vez, passa a ter influência sobre o risco de alteração cognitiva gradativamente menor com o aumento da idade.¹³ Outros fatores incluídos elevaram discretamente o risco para déficit cognitivo – foi o caso da diabetes e polifarmácia (uso de cinco ou mais drogas concomitante ao IBP).^{13,14,15}

A exclusão de todos os potenciais fatores de confusão resultou em um discreto aumento no risco de demência associado ao uso de IBPs. Analisando os mais prescritos, para Gomm *et al.* (2016) o risco de demência associado ao omeprazol e ao pantoprazol foram semelhantes e ligeiramente maior para o esomeprazol;¹³ Para Tai *et al.* (2017) o risco de demência associado ao pantoprazol e ao lansoprazol foram semelhantes e discretamente maior para o omeprazol.¹⁴

Estudos *in vitro* e em animais demonstraram que os IBPs podem atravessar a barreira hematoencefálica e agir no sistema fagocítico mononuclear do cérebro, bloqueando as bombas de prótons vacuolares na membrana lisosomal dos macrófagos e, potencialmente, da micróglia; além de, provavelmente, aumentar a atividade da enzima β -secretase BACE1 - uma enzima de clivagem que foi identificada como a principal β -secretase responsável pela geração de peptídeos beta-amiloides, causando o acúmulo deste peptídeo e resultando em perda de sinapses e morte neuronal, um fator precipitante para a patogênese da doença de Alzheimer.^{13,15,16}

Outra possível relação entre IBP e demência se deve à deficiência de vitamina B12, uma vitamina ligada a proteínas introduzida principalmente através de produtos lácteos e carne que requer a presença de ácido gástrico e pepsina para ser liberada no estômago e posteriormente absorvida no íleo junto do fator intrínseco.^{17,18} A diminuição da produção de ácido gástrico induzida pelo IBP poderia hipoteticamente conduzir à absorção deficiente de vitamina B12. A deficiência desta é conhecida por afetar negativamente a função cognitiva

como resultado da síntese de DNA prejudicada, metilação e neurotoxicidade de homocisteína.^{13,18}

Os estudos analisados obtiveram resultados concordantes com relação ao provável aumento no risco para alterações cognitivas em pacientes com uso prolongado de IBP, porém essa revisão da literatura apresenta resultados limitados devido ao pequeno número de artigos selecionados pelos critérios previamente estabelecidos para a pesquisa e pelo caráter observacional dos estudos. Pesquisas mais específicas, que busquem esclarecer a fisiopatologia da demência precipitada pelos IBPs são necessárias para considerar essa relação legítima.

7. CONCLUSÕES

A associação proposta entre o uso de IBP e demência tem limitações relacionadas a questões metodológicas, que requerem estudos maiores para limitação de viés. Esta revisão sistemática também teve seus resultados limitados devido ao pequeno número de artigos selecionados, todos de caráter observacional. Ainda sim, todos os estudos apontaram para a existência de um risco aumentado para o desenvolvimento de demência relacionada ao uso prolongado de IBP. Os trabalhos também mostraram que o IBPs podem atravessar a barreira hematoencefálica e aumentar a atividade da enzima β -secretase BACE1 - responsável pela geração de peptídeos beta-amiloides - causando seu acúmulo e resultando em perda de sinapses e morte neuronal, fator precipitante para a patogênese da doença de Alzheimer. Outro achado incluiu a deficiência de vitamina B12, a qual requer a presença de ácido gástrico para absorção, podendo, com o uso de IBP, ter esse processo prejudicado, afetando de forma negativa a função cognitiva. Visto o uso inadequado e despreocupado de IBP e o aumento do peso da demência no sistema de saúde, os riscos expostos nesta revisão devem ser levado em consideração - o risco-benefício quanto à prescrição de IBP, especialmente na população idosa, deve ser mais bem avaliado a fim de evitar possíveis efeitos deletérios.

8. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Alzheimer's Disease International. Dementia: a public health priority 2012. Geneva: WHO Press; 2012.
2. O.ARAUJO, Claudia Lysia de; NICOLI, Juliana Silva (Ed.). Uma revisão bibliográfica das principais demências que acometem a população brasileira. **Revista Kairós Gerontologia**, São Paulo, v. 13, n. 1, p.231-244, jun. 2010. Mensal.
3. BOFF, Mario Sergio; SEKYIA, Felipe Seiti; BOTTINO, Cássio Machado de Campos. Revisão sistemática sobre prevalência de demência entre a população brasileira. **Revista de Medicina**, [s.l.], v. 94, n. 3, p.154-161, 21 dez. 2015. Universidade de Sao Paulo Sistema Integrado de Bibliotecas - SIBiUSP. <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v94i3p154-161>.
4. HAMZAT, Hanifat *et al.* Inappropriate Prescribing of Proton Pump Inhibitors in Older Patients: Effects of an Educational Strategy. **Drugs Aging**, [s.l.], v. 29, n. 8, p.681-690, ago. 2012. Mensal.
5. ARAI, Ana Elisa; GALLERANI, Sandra Maria Contin. USO CRÔNICO DE FÁRMACOS INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS: EFICÁCIA CLÍNICA E EFEITOS ADVERSOS. 2011. 61 f. Monografia (Especialização) - Curso de Farmacologia, Centro Universitário Filadelfia, Londrina, 2011.
6. HAENISCH, Britta *et al.* Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. **European Archives Of Psychiatry And Clinical Neuroscience**, [s.l.], v. 265, n. 5, p.419-428, ago. 2015. Mensal.
7. SAVARINO, Vincenzo *et al.* The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. **European Journal Of Internal Medicine**. Genoa, p. 19-24. out. 2016.
8. NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE. Acessada em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf
9. BERNARDO, Wanderley Marques et al. A revisão sistemática na prática clínica baseada em evidência. **Femina**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 6, p.335-344, jun. 2008. Mensal.
10. BURLÁ, Claudia *et al.* Panorama prospectivo das demências no Brasil: um enfoque demográfico. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s.l.], v. 18, n. 10, p.2949-2956, out. 2013. FapUNIFESP (SciELO).

11. CHAIMOWICZ, Flavio. Depressão, insônia, demências e confusão mental: Demências e confusão mental. In: CHAIMOWICZ, Flávio *et al.* **Saúde do Idoso**. 2. ed. Belo Horizonte: Nescon Ufmg, 2013. Cap. 4. p. 122-125.
12. LUCK, T. *et al.* Risk factors for incident mild cognitive impairment - results from the German Study on Ageing, Cognition and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe). **Acta Psychiatrica Scandinavica**, [s.l.], v. 121, n. 4, p.260-272, abr. 2010. Wiley-Blackwell.
13. GOMM, Willy *et al.* Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia. **Jama Neurology**, [s.l.], v. 73, n. 4, p.410-417, 1 abr. 2016. American Medical Association (AMA)
14. Tai SY, Chien CY, Wu DC, Lin KD, Ho BL, Chang YH, *et al.* (2017) **Risk of dementia from proton pump inhibitor use in Asian population: A nationwide cohort study in Taiwan. PLoS ONE** 12 (2): e0171006.
15. HERGHELEGIU, Anna Marie; PRADA, Gabriel Ioan; NACU, Raluca. PROLONGED USE OF PROTON POMP INHIBITORS AND COGNITIVE FUNCTION IN OLDER ADULTS. **Farmácia**, Romania, v. 64, n. 2, p.262-267, set. 2015. Bimestral.
16. HEMMING, Matthew L. *et al.* Identification of β -Secretase (BACE1) Substrates Using Quantitative Proteomics. **Plos One**, [s.l.], v. 4, n. 12, p.1-14, 29 dez. 2009. Public Library of Science (PLoS).
17. WIJARNPREECHA, Karn *et al.* Proton pump inhibitors and risk of dementia. **Annals Of Translational Medicine**, [s.l.], v. 4, n. 12, p.240-240, jun. 2016. AME Publishing Company.
18. EUSEBI, Leonardo Henry *et al.* Proton pump inhibitors: Risks of long-term use. **Journal Of Gastroenterology And Hepatology**, [s.l.], v. 32, n. 7, p.1295-1302, 22 jun. 2017. Wiley-Blackwell.

APÊNDICE A

NEWCASTLE-OTTAWA - ESCALA DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE ESTUDOS CASO-CONTROLE

Nota: Pode ser atribuído o máximo de uma estrela para cada item numerado dentro das categorias de seleção e exposição. Um máximo de duas estrelas pode ser dado para comparabilidade.

Seleção

1) É a definição de caso adequada?

- a) Sim, com validação independente
- b) Sim, por exemplo, tem ligação ou é baseada em auto relatos
- c) nenhuma descrição

2) Representatividade dos casos

- a) série de casos consecutivos ou obviamente representativos
- b) potenciais vieses de seleção ou não declarado

3) Seleção de controles

- a) controles comunitários
- b) controles de hospital
- c) nenhuma descrição

4) Definição de controles

- a) sem histórico de doença (ponto final)
- b) não há descrição da fonte

Comparabilidade

1) Comparabilidade dos casos e controles com base no projeto ou análise

- a) estudar os controles para _____(selecione o fator mais importante).
- b) estudar os controles para qualquer fator adicional (este critério pode ser modificado para indicar o controle específico para um segundo fator importante).

Exposição

1) Determinação da exposição

- a) registro seguro (por exemplo, registros cirúrgicos)

- b) entrevista estruturada com blindagem para o estudo caso/controle
- c) entrevista sem blindagem para estudo caso/controle
- d) escritos de auto relatos e ou apenas registro médico
- e) sem descrição
- 2) O mesmo método de seleção dos casos e controles
 - a) Sim
 - b) não
- 3) A taxa de não resposta
 - a) a mesma taxa para ambos os grupos
 - b) sem descrição da taxa de não resposta
 - c) diferente taxa e sem designação

NEWCASTLE-OTTAWA - ESCALA DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE ESTUDOS DE COORTE

Nota: Pode ser atribuída o máximo de uma estrela para cada item numerado dentro das categorias de seleção e resultado. Um máximo de duas estrelas pode ser dado para a comparabilidade

Seleção

- 1) Representatividade da coorte de exposto
 - a) verdadeiramente representativa da média _____ (descrever) na Comunidade
 - b) pouco representativo da média _____ na Comunidade
 - c) grupo de usuários selecionados p.ex; enfermeiras, voluntários
 - d) nenhuma descrição da procedência da coorte
- 2) Seleção da coorte de não exposto
 - a) extraídos da mesma comunidade da coorte de expostos
 - b) extraídos de uma fonte diferente
 - c) nenhuma descrição da procedência da coorte de não exposto
- 3) Determinação da exposição
 - a) registro seguro (por exemplo, registros cirúrgicos)
 - b) entrevista estruturada
 - c) auto relato

d) nenhuma descrição

4) Demonstração do desfecho de interesse não está presente no início do estudo

a) Sim

b) não

Comparabilidade

1) Comparabilidade das coortes com base no projeto ou análise

a) estudar os controles para _____ (selecione o fator mais importante)

b) estudar os controles para qualquer fator adicional (este critério pode ser modificado para indicar o controle específico para um segundo fator importante).

Resultado

1) Avaliação dos resultados

a) avaliação cega independente

b) registro relacionado

c) auto relato

d) nenhuma descrição

2) Foi o acompanhamento suficiente para que os resultados ocorram

a) Sim (selecione um seguimento adequado de período para o desfecho de interesse)

b) não

3) Acompanhamento adequado das coortes

a) acompanhamento completo - todas os sujeitos foram contabilizados

b) perda de sujeitos durante o follow up não ligados aos vieses viés - pequeno número perdido - > ___ % (selecione uma % adequada), ou fornece a descrição das perdas)

c) taxa de follow up acompanhamento taxa < _ % (selecione uma % adequada) e nenhuma descrição das perdas

d) nenhuma declaração

APÊNDICE B

FORMULÁRIO DE ELEGIBILIDADE

Revisão sistemática para avaliar relação entre uso prolongado de inibidores de bomba de prótons e sua relação com a demência.

1. NOME DO REVISOR _____

2. IDENTIFICAÇÃO DO ARTIGO

Título: _____

Sobrenome do autor (se o autor pertencer a um grupo de pesquisa, indicar o nome do grupo)

Nome do Jornal (abreviação comumente utilizada, nome no PubMed ou nome completo do jornal) _____

Ano de publicação: _____ Volume: _____

Nº da primeira página do artigo: _____ doi: _____

3. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Tipo de estudo _____

Estudo transversal ou de Coorte (prospectivo ou retrospectivo). Sim Não

Participantes _____

Idosos com história de uso prolongado de IBP e sem diagnóstico de demência no início da pesquisa. Sim Não Não ficou claro

Investigação _____

Foram excluídos possíveis fatores de confusão. Sim Não Não ficou claro

Se sim, quais? _____

Foi determinado o tempo de exposição ao IBP? Sim Não Não ficou claro

Se sim, quanto tempo? _____

Como foi realizado o diagnóstico de demência? _____

Desfecho _____

Os autores apresentaram resultados que ratifiquem a associação entre uso prolongado de IBP e demência em idosos? Sim Não Não ficou claro

4. DECISÃO FINAL

Incluir Excluir Não está claro → Estabelecer consenso entre revisores