

CAROLINA BIANCHINI CLEMENTE

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

GABRIELLA GUIMARÃES VIEIRA

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

FABIANA GASPAS GONZALEZ

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

*Recebido em dezembro de 2020.
Aprovado em dezembro de 2020.*

O IMPACTO DO USO DE FÁRMACOS INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS NA GÊNESE DA DOENÇA DE ALZHEIMER

RESUMO

Introdução: Os Inibidores da Bomba de Prótons (IBPs) são fármacos utilizados indiscriminadamente, principalmente entre idosos, que possuem o agravante de maior número de comorbidades e de, geralmente, serem pacientes polifarmácia. Cogita-se hoje uma possível associação entre o uso de IBPs e o desenvolvimento da Doença de Alzheimer (DA), uma demência cuja etiologia segue incerta. **Objetivo:** Avaliar se há relação entre o uso de IBPs e o desenvolvimento de Alzheimer. **Métodos:** Revisão sistemática, utilizando as bases de dados MEDLINE/Pubmed e EBSCOhost, através da estratégia de busca “((Alzheimer Disease) AND (Proton Pump Inhibitors OR Omeprazole OR Esomeprazole))”. **Resultados:** Dos estudos analisados, apenas um (Haenisch B., 2014) relatou relação entre DA e IBPs. **Conclusão:** Não foi possível estabelecer relação entre o uso de IBPs e a gênese da Doença de Alzheimer.

Palavras-Chave: doença de alzheimer; demência; inibidores da bomba de prótons.

THE IMPACT OF PROTON PUMP INHIBITORS USE ON THE GENESIS OF ALZHEIMER'S DISEASE

ABSTRACT

Introduction: Proton pump inhibitors (PPIs) are drugs used indiscriminately, especially among the elderly, who have the aggravating factor of a greater number of comorbidities and, generally, being polypharmacy patients. Today, it is considered a association between the use of PPIs and the development of Alzheimer's Disease (AD), a dementia whose etiology remains uncertain. **Objective:** To assess whether there is a relation between the use of PPIs and the development of Alzheimer's. **Methods:** Systematic review, using the MEDLINE/Pubmed and EBSCOhost databases, using the search strategy “((Alzheimer Disease) AND (Proton Pump Inhibitors OR Omeprazole OR Esomeprazole))”. **Results:** Of the studies analyzed, only one (Haenisch B., 2014) reported a relation between AD and PPIs. **Conclusion:** It was not possible to establish a relation between the use of PPIs and the genesis of Alzheimer.

Keywords: alzheimer's disease; dementia; proton pump inhibitors.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional é um fenômeno notável mundialmente, com o aumento da expectativa de vida que os avanços exponenciais da medicina proporcionaram. Isso se aplica não apenas aos países considerados desenvolvidos, mas também a diversas nações tidas como ainda em desenvolvimento, como o Brasil. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, o Brasil em 2050 terá a população aproximada de cerca de 15 milhões de idosos, sendo 13.5 milhões com mais de 80 anos. Além disso, é estimado que, já em 2025, o país será o sexto do mundo com o maior número de indivíduos nessa faixa etária (ONU, 2014).¹

Junto com esse envelhecimento, nota-se também um maior número de comorbidades, com ênfase nas cardiovasculares e neurológicas, inclusive as demências, sendo a mais comum a Doença de Alzheimer (DA), cuja prevalência mundial estimada é de 35.6 milhões de indivíduos, e, no Brasil, de 1.2 milhões, sendo a maioria dos casos ainda sem diagnóstico. Esta doença neurodegenerativa crônica acomete principalmente pacientes na terceira idade e evolui com perda de funções cognitivas, como memória, atenção, linguagem e orientação (ABRAZ, 2016), tendo forte impacto no cotidiano do paciente e de quem o cerca.²

Nesse aspecto, um sintoma neuropsiquiátrico importante na DA é a apatia, que consiste na perda de interesse nas atividades diárias e da motivação pessoal, sendo a grande responsável pela frustração e prejuízo na qualidade de vida, tanto do paciente quanto dos familiares e cuidadores, o que mostra a importância de uma assistência adequada, além de estratégias que permitam o reconhecimento precoce da doença (MARSHALL et al., 2019). Com o avanço da doença, alguns pacientes podem ter incontinência esfincteriana, dificuldades motoras, ocorrência de delírios e alucinações e comportamento inadequado.³

O diagnóstico de DA é geralmente feito através do quadro clínico, com identificação das disfunções cognitivas, principalmente as de memória e linguagem (ABRAZ, 2016). Além disso, também podem ser detectados depósitos proteicos e atrofia cortical através de exames de imagem. Um destes exames é a tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT), e sua importância está bem descrita no estudo Hanseeuw B. et al. (2019), realizado no Massachusetts General Hospital entre 2010 e 2017, no qual imagens foram capazes de detectar, ainda no princípio, depósitos cerebrais de substância beta amiloide, auxiliando no diagnóstico nas fases iniciais da doença. Há grandes questionamentos quanto à possível relação entre essa alteração e a etiologia da Doença, e quanto a que fatores podem desencadear a deposição proteica.^{2,4}

Na histopatologia, observa-se um acúmulo gradual da proteína beta amiloide e de emaranhados neurofibrilares, decorrentes da hiperfosforilação da proteína tau. Concomitantemente, há uma diminuição do número de neurônios e sinapses, com progressiva redução do volume cerebral, o que desencadeia os sintomas neurológicos acima explicitados (HANSEEUW et al., 2019).^{2,4}

A Doença de Alzheimer não tem cura, mas há tratamento, multiprofissional, podendo envolver médicos psiquiatras, neurologistas e geriatras, psicólogos e cuidadores. O tratamento farmacológico é baseado principalmente no uso de drogas anticolinesterásicas, como Rivastigmina, Donepesila e Galantemina, aumentando assim a biodisponibilidade do neurotransmissor Acetilcolina na fenda sináptica (ALZHEIMER MED, 2017).⁵

Em consequência do crescente número de comorbidades na população, ocorre a multiplicação dos pacientes polifarmácia, os quais fazem uso de uma maior quantidade de medicamentos, entre eles os inibidores da bomba de prótons, que atuam essencialmente como supressores de acidez gástrica. São amplamente utilizados por pacientes com distúrbios gástricos, e em pacientes internados ou em situações médicas específicas, como uma forma de proteção aos estresses e agressões que a mucosa gástrica pode sofrer.

A secreção de ácido clorídrico pelo estômago é um complexo processo fisiológico. A partir de estímulos da histamina, da gastrina e da acetilcolina, ocorre a troca de íons de hidrogênio e potássio, através da H⁺/K⁺-ATPase das células parietais (MORSCHER et al., 2018). Os Inibidores da Bomba de Prótons (IBPs) são pró-fármacos, que agem inibindo, irreversivelmente, por meio de ligação covalente, a H⁺/K⁺-ATPase, o que torna o pH gástrico mais alcalino (RANG et al., 2016). São indicados para o tratamento de úlceras pépticas, doença do refluxo gastroesofágico e esofagites, e na erradicação do *Helicobacter pylori* (LABORATÓRIO GLOBO, 2015).^{6,7,8}

Essa classe farmacológica é representada por sete medicamentos: Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol, Esomeprazol, Dexlansoprazol e Tenatoprazol; sendo que apenas o Dexlansoprazol ainda não é comercializado no Brasil (BRAGA et al., 2012). Segundo a Intercontinental Marketing Services Inc. (IMS Health), foram vendidas 2.4 milhões de unidades de Omeprazol no Brasil entre agosto de 2010 e julho de 2011 (MENDES, 2014); de acordo com esta instituição, as vendas de Omeprazol no Brasil faturam cerca de US\$ 31 milhões de dólares por ano, representando 31% das vendas de IBPs (LIBBS, 2005). Isto evidencia como o uso desses medicamentos é amplo.^{9,11,12}

Assim como qualquer outro medicamento, os IBPs oferecem riscos e eventos adversos, apesar de serem relatados como pouco frequentes, principalmente considerando-se a frequência de uso por pacientes polifarmácia e a maior possibilidade de interação medicamentosa nos mesmos. Dentre os efeitos adversos, os mais comuns são: rash, dores músculo-articulares, cefaléia, tontura, náuseas e vômitos, constipação e diarreia (LABORATÓRIO GLOBO, 2015). É recomendado que se tenha cautela na prescrição para hepatopatas, gestantes, mulheres em período de lactação e nefropatas (RANG et al., 2016), pois a eliminação é predominantemente renal, embora não haja necessidade de ajuste de dose para este grupo, como para os hepatopatas (MORSCHER et al., 2018). Como são medicamentos com preço acessível e facilmente adquiridos sem necessidade de prescrição médica, e como há pouca conscientização sobre os riscos da automedicação, nota-se um desconhecimento por parte dos pacientes, e até por parte de muitos profissionais da saúde, das consequências que o uso indiscriminado pode trazer.^{6,7,8}

No estudo observacional islandês Hálfðánarson et al. (2018), realizado com indivíduos acima de 19 anos, no período entre 1 de Janeiro de 2003 e 31 de Dezembro de 2015, foi analisado o uso dessa classe de fármacos. Após a liberação de compra sem prescrição em farmácias do país, que ocorreu em Fevereiro de 2009, o uso sem recomendação médica aumentou de 1% das compras, em 2009, para 10%, ao final do estudo. O número de administrações também avançou muito, partindo de 3.5 milhões, em 2003, para 10.7 milhões, em 2015.¹⁰

Nesse estudo, no total, foram registradas 1.372.790 prescrições, das quais 95% eram em altas doses. A média foi de três prescrições por paciente, com aproximadamente 54 dias de intervalo entre elas. Com isso, foi demonstrado o uso indiscriminado, por parte da população e dos médicos (HÁLFÐÁNARSON et al., 2018).¹⁰

Levando em consideração a quantidade de usuários de IBPs e a importante incidência da Doença de Alzheimer, surgiu entre os clínicos a dúvida a respeito do impacto desses medicamentos na patogênese desta demência. Foram conduzidos estudos para verificar a existência de uma associação, sendo que a maioria não conseguiu estabelecer relação significativa. Buscando uma resposta para essa questão, foi realizada a presente revisão sistemática.

OBJETIVO

Esta revisão sistemática tem como objetivo avaliar se existe ou não relação entre o uso de fármacos inibidores de bomba de prótons e o desenvolvimento de Alzheimer.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada revisão sistemática a partir de estudos recuperados em busca estruturada nas bases de dados virtuais MEDLINE/Pubmed e EBSCOhost. O passo a passo da seleção está descrito na Figura 1. No final, foram analisados seis estudos, cujas características e resultados estão discriminados nas Tabelas 2A e 2B. Cada um dos artigos foi avaliado de forma independente pelas três autoras, com avaliação de vieses, características dos estudos e resultados; posteriormente, os dados extraídos foram comparados para análise qualitativa. Para orientar esta revisão sistemática foi seguida a recomendação PRISMA (GALVÃO et al., 2015).¹³

Dúvida clínica

O uso de inibidores de bomba de prótons (IBPs), dentre eles o Omeprazol, pode favorecer o desenvolvimento da Doença de Alzheimer?

Pergunta estruturada

- a) Pacientes - indivíduos que fazem uso de inibidores da bomba de prótons;
- b) Intervenção - uso de IBP;
- c) Comparação - sem uso de IBP;
- d) Desfecho - desenvolvimento ou não de Alzheimer.

Critérios de elegibilidade dos estudos incluídos

- a) Critérios de inclusão da análise: estudos de qualquer desenho (exceto revisões sistemáticas e comentários de estudos), com texto completo disponível para acesso ao público, sem limitação de data de publicação, realizados apenas em seres humanos em uso de Omeprazol ou outros inibidores de bomba de prótons;
- b) Critérios de exclusão da análise: estudos realizados em animais; estudos que tratem sobre outros tipos de demência; revisões sistemáticas e comentários de estudos; estudos com metodologia enviesada (apenas pacientes jovens; pouco tempo de crescimento).

Estratégia de busca utilizada

((Alzheimer Disease) AND (Proton Pump Inhibitors OR Omeprazole OR Esomeprazole)) = 30 resultados (MEDLINE); 40 resultados (EBSCOhost) (último acesso: 1/2/2019).

Análise crítica dos estudos incluídos

Todos os artigos foram analisados em busca de vieses. Foi verificado se descreviam perdas (e, se descreviam, quantas foram registradas) e as características prognósticas dos pacientes utilizados. Para ensaios clínicos randomizados, também foi determinada a pontuação na Escala de Jadad, e verificado se descreviam alocação vendada e duplo-cego. Ver Tabela 1. Todos os estudos negaram conflitos de interesse. Não há risco de vieses entre os estudos.

Medidas de sumarização

Foram coletadas, quando informadas nos estudos, medidas de: hazard ratio ou odds ratio (ajustados ou não), intervalo de confiança e valor P.

Figura 1: Diagrama de fluxo do processo de seleção dos estudos

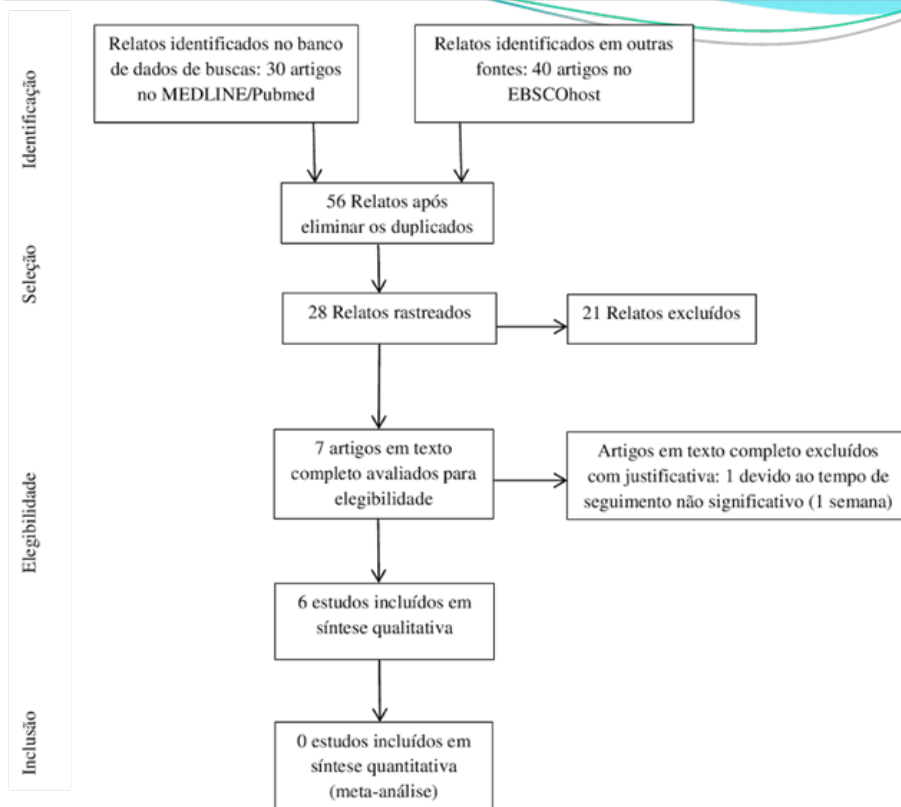


TABELA 1: FORÇA DE EVIDÊNCIAS E VIESES					
Referência	Perdas	Característica prognóstica do paciente	Escala de Jadad	Alocação vendada	Duplo-cego
Haenisch B., 2014	Desfecho de morte: 578	Pacientes de 75 anos ou mais	1	Não descreve	Não descreve
Goldstein F., 2017	Não descreve	Pacientes com comprometimento cognitivo leve (Mild Cognitive Impairment) foram incluídos	---	---	---
Liao, K.-F., 2018	Não descreve	Pacientes com 65 anos ou mais	---	---	---
Taipale H., 2017	Não descreve	Pacientes com diabetes e doenças cardiovasculares foram incluídos	---	---	---
Gray S., 2017	Não descreve	65 anos ou mais, sem demências	---	---	---
Imfeld P., 2018	Não descreve	Pacientes com 65 anos ou mais e com diagnóstico de Alzheimer	---	---	---

RESULTADOS

No estudo Haenisch et al. (2014), foram incluídos 3.076 pacientes, de 75 anos ou mais, sem indícios de demência prévia, observados por um período de 72 meses. Desse total, 2.911 foram analisados dentro do contexto farmacoepidemiológico da Doença de Alzheimer (DA), à parte dos pacientes com outros tipos de demência.¹⁴

Dos pacientes que desenvolveram DA durante o estudo, 673 fizeram uso de, no mínimo, um inibidor de Bomba de Prótons (IBPs) em pelo menos uma das avaliações. Os autores concluíram que há relação entre o uso de IBPs e o risco de surgimento da DA [hazard ratio (HR) = 1,44; intervalo de confiança (IC) 95% = 1,01-2,06; p = 0,04]. Na presença concomitante do alelo ApoE4, verificou-se um aumento do risco já oferecido pela medicação (esse aumento também existe para demais demências, porém não tão acentuado). Diabetes e acidente vascular cerebral não aumentaram o risco para a Doença,

e a exclusão de potenciais fatores confundidores (como comorbidades e demais medicamentos) da análise não afetou de forma significativa o impacto dos IBPs na DA (HR = 1,45; IC 95% = 1,03-2,05; p = 0,03).¹⁴

Em contrapartida, no estudo Goldstein et al. (2017), não foi observada relação definitiva entre IBP e DA. Tal estudo envolveu 10.486 indivíduos, sendo 2.809 usuários de IBPs, acompanhados por um período de dez anos. A análise foi realizada em separado de acordo com três fatores: se os pacientes, no baseline, possuíam cognição normal ou MCI (Comprometimento Cognitivo Leve); uso de IBP (regular, intermitente ou não uso); e se a demência desenvolvida tem sua etiologia relacionada ou não ao Alzheimer.¹⁵

Considerando o baseline, dos 7.404 incluídos que possuíam cognição normal ao início do estudo, 613 faziam uso regular, 1.351 uso intermitente e 5.440 não utilizavam IBPs. Já dos 3.082 pacientes com declínio cognitivo leve inicialmente, 271 utilizavam regularmente, 574 intermitentemente e 2.237 não faziam uso de IBPs. Foi possível observar uma maior média de idade e presença de comorbidades (como diabetes mellitus, hipertensão, acidentes vasculares cerebrais, depressão, entre outros), dentre os pacientes que utilizavam IBPs, em relação aos que não faziam uso.¹⁵

A primeira avaliação foi se o uso de tais medicamentos levava a um declínio da cognição em pacientes sem demência instalada ao baseline (por exemplo, transição de cognição normal para MCI ou de MCI para demência). O uso regular foi associado a um pequeno menor risco de conversão para MCI ou AD [HR = 0,82 (IC 95%; 0,69-0,98; p = 0,03)], assim como o uso intermitente [HR = 0,82 (IC 95%; 0,74-0,91; p < 0,001)].¹⁵

No estudo, também foram feitas subanálises, para estabelecer os riscos de desenvolvimento de DA de acordo com o grupo no qual os pacientes se encontravam no baseline (a partir de função mental normal ou prejudicada).¹⁵

Em relação aos indivíduos com cognição normal no baseline que sempre faziam uso de IBP, o risco de desenvolvimento de demência de etiologia relacionada ao Alzheimer foi de HR = 0,74 (IC 95%; 0,53-1,04; p = 0,08). Já no grupo de uso intermitente, foi encontrado o valor HR = 0,86 (IC 95%; 0,71-1,04; p = 0,13). Nesse sentido, o uso regular de IBP se mostra um fator protetor, indo de encontro à hipótese de que haja envolvimento na etiologia.¹⁵

Já para os que possuíam cognição alterada no baseline, o risco de desenvolvimento de demência de etiologia relacionada ao Alzheimer, nos usuários intermitentes, foi significativamente menor, com HR = 0,83 (IC 95%; 0,73-0,94; p = 0,01), em relação ao uso regular, com HR = 0,97 (IC 95%; 0,78-1,19; p = 0,78).¹⁵

Em Liao et al. (2018), foi conduzido um estudo caso-controle, incluindo 428 indivíduos, de 65 anos ou mais, diagnosticados com Alzheimer entre 2002 e 2012. Foram selecionados 1.712 controles, também com 65 anos ou mais, pareados de acordo com sexo, idade e comorbidades. Foram considerados usuários de IBPs os pacientes que tivessem ao menos uma prescrição antes da data de diagnóstico; sendo 115 casos (26,9%) e 542 controles (31,7%).¹⁶

Comparando indivíduos que já fizeram uso com os que nunca fizeram, a razão de chances (OR) para Doença de Alzheimer foi de 0,79 (IC 95%; 0,63-1,01). Foram realizadas também subanálises, comparando usuários e não usuários, de acordo com tempo de uso e dosagem. Quanto ao tempo de uso, o OR foi de 0,99 (IC 95%; 0,96-1,02), sendo o uso cumulativo por mês. Quanto à dose, o OR era igual a 1,00 (IC 95%; 0,99-1,00), sendo a dosagem cumulativa por miligrama. Com isso, o estudo chegou à conclusão de que não há relação entre o uso de IBPs (nem duração-dependente nem dose-dependente) e a Doença de Alzheimer, em pacientes idosos.¹⁶

Ao encontro desta conclusão, há o trabalho de Taipale et al. (2017), que realizou um caso-controle envolvendo ao todo 70.718 pacientes diagnosticados com Doença de Alzheimer, entre 2005 e 2011, e 282.858 controles, que não apresentavam a doença. A presença de uso de IBPs foi avaliada a partir de registros, de 1995 até a data do diagnóstico. No geral, 44,1% dos casos e 42,3% dos controles fizeram algum uso de IBPs

no período de análise. Os pesquisadores compararam o uso ao não uso, considerando diferentes doses e intervalos de exposição cumulativa, em modelos sem e com análise lag window (de três e cinco anos).¹⁷

Foi definido que não há associação entre o tempo de uso dos IBPs com o desenvolvimento de DA. Para exposição de menos de um ano, os valores de Odds Ratios ajustados (aOR) foram de 1,04 (1,01-1,06), para o modelo sem lag window, e de 1,03 (1,01-1,05) e 1,03 (1,01-1,06), para os modelos com lag window de três e cinco anos, respectivamente. Já para o uso prolongado (acima de três anos), os aOR foram de 0,92 (0,90-0,96), sem lag window, e 0,99 (0,94-1,04) e 0,98 (0,92-1,05) para lag windows de três e cinco anos, respectivamente.¹⁷

Assim, as razões de chances apontaram um maior risco em usuários de IBP com menos de um ano de uso, em todas as análises, mas como a prevalência nos controles não foi acentuadamente menor (menos de 2% de diferença), a hipótese foi descartada. Quanto ao uso prolongado, foi considerado como fator protetor na análise sem lag window, mas esta associação não permaneceu nas demais análises, sendo assim desconsiderada.¹⁷ Enquanto isso, para os pacientes entre um e três anos de uso, os aOR foram de 1,03 (0,99-1,06); 1,01 (0,97-1,06) e 1,04 (0,99-1,09), para os modelos sem lag window e com lag windows de três e cinco anos, respectivamente.¹⁷

Também não foi determinada uma relação entre dose e doença. No modelo de análise sem lag window, houve associação entre a maior dose e a patologia [aOR = 1,18 (1,10-1,27)], o que não se manteve nos demais [aOR de 1,03 (0,92-1,14) e 1,05 (0,93-1,19), para lag windows de três e cinco anos, respectivamente]. Além disso, nenhum fármaco da classe dos IBPs em específico foi associado com o desenvolvimento da DA, embora o Lansoprazol tenha apresentado um leve aumento de risco nos modelos com lag window (o que não foi significativo, pois a diferença absoluta entre os casos e os controles foi inferior a 0.5%).¹⁷

Da mesma forma, em Gray et al., (2017), pacientes foram incluídos em uma coorte, em três “ondas”: 2.581 entre 1994 e 1996, 811 entre 2000 e 2003, e continuamente a partir de 2004. Após exclusões, a amostra envolvia no total 3.484 indivíduos. O uso cumulativo de IBPs foi avaliado por um período de dez anos, com a média de seguimento de sete anos e meio por pessoa. No total, 1.061 (30.5%) pacientes tiveram ao menos uma prescrição do fármaco.¹⁸

Ao final do seguimento, foram contabilizados 670 casos de desenvolvimento de possível ou provável DA. Os Hazard Ratios para exposição de um, três e cinco anos, comparadas ao não uso, estão descritos na Tabela 2B. A exposição aos IBPs não foi relacionada ao Alzheimer ($p = 0,77$) nem às demais demências ($p = 0,66$) desenvolvidas pelos pacientes durante o estudo, assim como nas pesquisas anteriores. Ainda, a conclusão é a mesma quando se considera tempo e intensidade de uso, comorbidades e presença do genótipo ApoE. Também não houve relação com o sexo biológicos dos pacientes ($p = 0,15$).¹⁸

Por fim, no estudo Imfeld et al., (2018), foi conduzido um caso-controle envolvendo 82.058 indivíduos, sendo estes pacientes de 65 anos de idade ou mais, diagnosticados com alguma demência (inclusive a DA) entre janeiro de 1998 e dezembro de 2015 ou que receberam uma primeira prescrição para medicamentos específicos para o tratamento de DA. Os controles foram pareados, na proporção de 1:1, utilizando os mesmos critérios. No total, havia 25.811 casos e 25.811 controles para DA, e 15.218 casos e 15.218 controles para demais demências. O uso foi definido como ao menos uma prescrição de IBPs antes da data de diagnóstico ou de recebimento da prescrição; 10.922 (42,3%) dos casos e 11.600 (44,9%) dos controles eram usuários de IBPs.¹⁹

Foi observado que o uso de IBP, comparado ao não-uso, não está associado a um maior risco de desenvolvimento da Doença de Alzheimer. Na verdade, verificou-se uma leve redução na razão de chances ajustada: aOR = 0,85 (IC 95%; 0,82-0,89). Além disso, o aumento do número de prescrições também não tem relação com alterações na incidência

da doença, sendo aOR = 0,88 (IC 95%; 0,80-0,97), para os que receberam 100 prescrições ou mais.¹⁹

TABELA 2A: DESCRIÇÃO E RESULTADOS DOS ESTUDOS RETROSPECTIVOS									
Estudo	Desenho de estudo	Tempo de seguimento	N (total)	Intervenção (uso de IBPs)	Comparação (sem uso de IBPs)	Casos (apresentam DA)	Controles (não apresentam DA)	Odds Ratio (OR)	Conclusão
Liao, K.-F., 2018	Caso-controle	Diagnósticos de período de 11 anos	2.140	657	1.483	428	1.712	OR de 0,79 (IC 95% 0,63-1,01) para o desenvolvimento de DA, comparando uso e não uso; 0,99 (IC 95% 0,96-1,02) considerando uso progressivo, a cada novo mês, comparado com não uso; 1,00 (IC 95% 0,99-1,00) para cada mg de dosagem cumulativa, comparado ao não uso	Não foi encontrada relação entre o uso de IBPs e o desenvolvimento de DA
Taipale H., 2017	Caso-controle	Diagnósticos de período de 7 anos	353.576	150.835	202.741	70.718	282.858	1,03 (IC 95% 1,00-1,05)*, comparando uso e desenvolvimento da doença; 1,03 (IC 95% 1,01-1,05)* para exposição inferior a 1 ano; 1,01 (IC 95% 0,97-1,06)* para uso de 1 a 3 anos; e 0,99 (IC 95% 0,94-1,04)* para 3 anos ou mais de uso cumulativo; 1,03 (IC 95% 0,92-0,14)*, para uso de maior dosagem. Valores em lag window de 3 anos	Não foi encontrada relação entre o uso de IBPs e o desenvolvimento de DA
Imfeld P., 2018	Caso-controle	Diagnósticos de período de 18 anos	51.622	22.522	29.100	25.811	25.811	0,85 (IC 95% 0,82-0,89)* para desenvolvimento de DA com uso de IBPs; 0,89 (IC 95% 0,85-0,94)* para pacientes com 1 a 4 prescrições; 0,88 (0,80-0,97)* para 100 ou mais prescrições	Não foi encontrada relação entre o uso de IBPs e o desenvolvimento de DA

* Valores de Odds Ratio ajustados

TABELA 2B: DESCRIÇÃO E RESULTADOS DOS ESTUDOS PROSPECTIVOS							
Estudo	tipo de estudo	Tempo de seguimento	N (total)	Intervenção	Comparação	Desfecho	Conclusão
Haenisch B., 2014	ECR	72 meses	3.076 (sendo 2911 para análise de DA)	713 (sendo 673 na análise de DA)	2.363 (sendo 2.238 na análise de DA)	Na análise da DA, verificou-se HR 1,44 (IC 95%; 1,01-2,06), comparando uso e não uso. Valor p = 0,04	Foi encontrada relação entre o uso de IBPs e o desenvolvimento de DA em pacientes com 75 anos ou mais
Goldstein F., 2017	Coorte	10 anos	10.486	2.809	7.677	Dentre os pacientes, com cognição normal no baseline, que sempre faziam uso de IBP, o risco de desenvolvimento de demência de etiologia relacionada ao Alzheimer foi de HR de 0,74 (IC 95%; 0,53-1,04; p = 0,08). Já no grupo de uso regular, foi encontrado o valor HR de 0,86 (IC 95%; 0,71-1,04; p = 0,13)	Não foi encontrada relação entre o uso de IBPs e o desenvolvimento de DA
Gray S., 2017	Coorte	Média de 7,5 anos	3.484	1.061	2.423	670 desenvolveram possível ou provável DA (23,7%). HR de 0,88 (IC 95%; 0,63-1,22), para exposição de 1 ano (365 doses padronizadas totais diárias); 1,029 (0,75-1,38) para 5 anos; comparadas ao não uso. Valor p = 0,77 exposição de 3 anos; e 1,11 (0,77-1,61) para 5 anos; comparadas ao não uso. Valor p = 0,77	Não foi encontrada relação entre o uso de IBPs e o desenvolvimento de DA

DISCUSSÃO

A partir da leitura e análise dos estudos incluídos nesta revisão, não foi possível determinar uma relação direta entre o uso de IBPs e o desenvolvimento de Doença de Alzheimer.

Esta análise traz como ponto forte a ênfase em um assunto ainda pouco abordado e a demonstração de diversos quesitos a serem ainda melhorados nas áreas da clínica e de pesquisa acadêmica. Há ainda muitos aspectos a esclarecer na patogênese da Doença de Alzheimer, e que poderiam ser determinantes para tornar possível uma forma de preveni-la.

Por outro lado, a principal limitação deste estudo foi a carência de material. O número de estudos que correlacionam a ocorrência de demências com o uso de IBPs não é vasto, e, dentre os que o faziam, poucos tinham ênfase específico na Doença de Alzheimer. Mesmo quando o foco era em DA, havia empecilhos para sua inclusão, devido à

diversos vieses, como o pouco tempo de seguimento e o uso de pacientes muito jovens, o que não se adequa ao objetivo deste estudo.

Ao mesmo tempo, os artigos também evidenciaram um problema atual enfrentado pela medicina: a iatrogenia, com um número crescente de pacientes polifarmácia, ou seja, que fazem uso de grande número de medicações. Além disso, como a maioria dos estudos incluía apenas pacientes idosos, é necessário considerar a maior frequência de comorbidades associadas. Em suma, esses aspectos dificultam a análise somente de um fator causal em específico, como os IBPs.

Por fim, é necessário que sejam realizadas mais publicações que comparem o uso de IBPs com a ocorrência da DA, elucidando fatores associados, dose utilizada e tempo de uso, para que a dúvida quanto ao seu risco de desenvolvimento nos usuários seja sanada. É importante também que haja uma maior racionalidade na prescrição, não só de IBPs, mas de fármacos como um todo, pois não é descartada a possibilidade de que a DA, bem como diversas outras patologias, sejam favorecidas pela interação entre medicamentos.

CONCLUSÃO

A partir dos dados coletados e das análises realizadas, não foi possível estabelecer uma relação direta entre IBPs e Alzheimer, porém, como a absoluta maioria dos artigos incluídos na revisão também não chegou à uma conclusão satisfatória e indubitável, é necessário intensificar a pesquisa nessa área para se chegar à uma informação fundamentada e representativa para a prática clínica. Todavia, independentemente dos resultados obtidos para esta hipótese, é preciso que a prescrição dos medicamentos que integram essa classe farmacológica seja mais criteriosa e que haja conscientização dos médicos e da população em geral quanto ao uso indiscriminado desses fármacos, pois, além da possível associação com o Alzheimer, há diversos outros efeitos adversos envolvidos.

REFERÊNCIAS

1. ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS (ONU). Mundo terá 2 bilhões de idosos em 2050; OMS diz que 'envelhecer bem deve ser prioridade global'. Brasil, 2014. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/mundo-tera-2-bilhoes-de-idosos-em-2050-oms-diz-que-envelhecer-bem-deve-ser-prioridade-global/>. Acesso em: 22 dez 2019.
2. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER (ABRAZ). O Que é Alzheimer. Brasil, 2016. Disponível em: <http://abraz.org.br/web/sobre-alzheimer/o-que-e-alzheimer/>. Acesso em: 8 dez 2019.
3. MARSHALL, GAD A. et al. Regional Tau Correlates of Instrumental Activities of Daily Living and Apathy in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Dementia. *Journal Of Alzheimer's Disease*, v. 67, n. 2, p. 757-768, 2019. DOI 10.3233/JAD-170578. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6352915/>. Acesso em: 1 dez 2019.
4. HANSEEUW, BERNARD J. et al. Association of Amyloid and Tau With Cognition in Preclinical Alzheimer Disease. *Jama Neurology*, v. 76, n. 8, p. 915-924, 2019. DOI 10.1001/jamaneuro.2019.1424. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneuro.2019.1424>. Acesso em: 1 dez 2019.
5. ALZHEIMER MED - INFORMAÇÃO E SOLIDARIEDADE. O que são anticolinesterásicos?. Brasil, 2017. Disponível em: <http://www.alzheimermed.com.br/perguntas-e-respostas/o-que-sao-anticolinesterasicos>. Acesso em: 17 dez 2020

6. MORSCHER, CARINE F.; MAFRA, DENISE; EDUARDO, JOSÉ CARLOS C. The relationship between proton pump inhibitors and renal disease. *Brazilian Journal Of Nephrology*, v. 40, n. 3, p. 301-306, 2018. DOI 10.1590/2175-8239-jbn-2018-0021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0021>. Acesso em: 2 dez 2019.
7. TRATO GASTROINTESTINAL. In: RANG, H. P. et al. Rang & Dale - Farmacologia. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. E-book.
8. LABORATÓRIO GLOBO. Omeprazol Bula Profissional. Brasil, 2015. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1788392018&pIdAnexo=10478236. Acesso em: 9 dez 2019
9. BRAGA, MURIELE P.; SILVA, CRISTIANE B.; ADAMS, ANDRÉA I. H.. Inibidores da bomba de prótons: revisão e análise farmacoeconômica. *Saúde (Santa Maria)*, v. 37, n. 2, p. 19-32, 2012. DOI 10.5902/223658342963. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5902/223658342963>. Acesso em: 2 dez 2019.
10. HÁLFDÁNARSON, ÓSKAR Ö. et al. Proton-pump inhibitors among adults: a nationwide drug-utilization study. *Therapeutic Advances In Gastroenterology*, v. 11, p. 1-11, 2018. DOI 10.1177/1756284818777943. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/1756284818777943>. Acesso em: 1 dez 2019.
11. MENDES, FLAVIANO D. M. Proposta para a Diminuição do Uso Excessivo e Inadequado do Omeprazol no Município de Cajuri. Orientador: Max André dos Santos. 2014. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família) - Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, 2014. Disponível em: <https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/4545.pdf>. Acesso em: 1 dez 2019.
12. SEGMENTO COMUNICAÇÃO INTEGRADA. BrainFarma comercializa omeprazol da Libbs. Brasil, 2005. Disponível em: <http://convergenciacom.net/sci/Wc27c871a5f2c0.htm>. Acesso em: 15 dez 2019
13. GALVÃO, TAÍS F.; PANSANI, THAIS S. A.; HARRAD, DAVID. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 24, n. 2, p. 335-342, 2015. DOI 10.5123/s1679-49742015000200017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742015000200017>. Acesso em: 2 dez 2019.
14. HAENISCH, BRITTA et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *European Archives Of Psychiatry And Clinical Neuroscience*, v. 265, n. 5, p. 419-428, 2014. DOI 10.1007/s00406-014-0554-0. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00406-014-0554-0>. Acesso em: 7 dez 2019.
15. GOLDSTEIN, FELICIA C. et al. Proton Pump Inhibitors and Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Journal Of The American Geriatrics Society*, v. 65, n. 9, p. 1969-1974, 2017. DOI 10.1111/jgs.14956. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/jgs.14956>. Acesso em: 7 dez 2019.
16. LIAO, KUAN-FU; CHUANG, HSUN-YANG; LAI, SHIH-WEI. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Alzheimer's Disease in Older Adults. *Journal Of The American Geriatrics Society*, v. 66, n. 9, p. 1848-1850, 2018. DOI 10.1111/jgs.15474. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/jgs.15474>. Acesso em 2 dez 2019.
17. TAIPALE, HEIDI et al. No Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Alzheimer's Disease. *American Journal Of Gastroenterology*, v. 112, n. 12, p. 1802-1808, 2017. DOI 10.1038/ajg.2017.196. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2017.196>. Acesso em: 10 dez 2019.

18. GRAY, SHELLY L. et al. Proton Pump Inhibitor Use and Dementia Risk: Prospective Population-Based Study. *Journal Of The American Geriatrics Society*, v. 66, n. 2, p. 247-253, 2017. DOI 10.1111/jgs.15073. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/jgs.15073>. Acesso em: 9 dez 2019.

19. IMFELD, PATRICK et al. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Developing Alzheimer's Disease or Vascular Dementia: A Case-Control Analysis. *Drug Safety*, v. 41, n. 12, p. 1387-1396, 2018. DOI 10.1007/s40264-018-0704-9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s40264-018-0704-9>. Acesso em: 2 dez 2019.