

Associação entre o uso de inibidores da bomba de prótons e o risco de demência

Nelma Sofia da Silva Maia

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Mestrado Integrado)

Orientador: Prof. Doutor Francisco José Álvarez Pérez

maio de 2021

Agradecimentos

Agradecer, em primeiro lugar, ao Professor Doutor Francisco Alvarez, por prontamente aceitar orientar-me e pela colaboração paciente, sábia e generosa.

À minha mãe e ao meu pai, por sonharem comigo e serem os primeiros a acreditar em mim.

Ao Renato, Lucas e Mila, pelos infinitos momentos de distração e entretenimento gratuitos.

Aos meus amigos, por serem uma presença estável e a quantidade certa de entropia e serenidade que me equilibra.

A Deus, por me guiar e renovar a minha fé diariamente.

Resumo

Os inibidores da bomba de prótons são fármacos frequentemente prescritos e amplamente utilizados. Por terem indicação em diversas patologias gastrointestinais relacionadas com a secreção ácida, por serem, com frequência, prescritos concomitantemente com anti-inflamatórios não esteróides como gastroprotetores e por estarem disponíveis para venda sem receita médica, são das classes de fármacos mais utilizadas mundialmente. Com a generalização do seu consumo nas últimas décadas, aliada ao facto de serem usados *off-label* por longos intervalos de tempo, e apesar do seu conhecido perfil de segurança e eficácia favoráveis, têm surgido questões relacionadas com as consequências do uso prolongado. Vários estudos apresentaram resultados que motivam preocupação, sobretudo no que respeita ao impacto na cognição.

A associação entre o uso de inibidores da bomba de prótons e o desenvolvimento de demência tem sido alvo de múltiplos trabalhos de investigação. Ainda que a literatura disponível sobre o tema seja contrastante e a veracidade da relação causal controversa, os potenciais mecanismos envolvidos na fisiopatologia desta associação são conhecidos. O envelhecimento da população e conseqüente aumento da prevalência de doenças degenerativas dispõe a população idosa, frequentemente polimedicada e virtualmente mais suscetível a efeitos não desejados da supressão ácida, à utilização crónica destes fármacos.

Esta dissertação tem como objetivo analisar a literatura mais recente sobre o tema, salientar os tópicos de consenso acerca de alterações fisiopatológicas secundárias ao uso de inibidores da bomba de prótons e reunir informação sobre a possibilidade de esta classe de fármacos, a longo prazo, poder constituir um fator de risco para alterações cognitivas. Foi realizada uma pesquisa na base de dados eletrónica PubMed e considerados artigos em Inglês, publicados desde 2015, que foram subsequentemente selecionados tendo em conta a adequação e grau de relevância para o tema.

Palavras-chave

Inibidores da bomba de prótons; supressão ácida; efeitos adversos; demência; doença de Alzheimer

Abstract

Proton pump inhibitors are drugs which are frequently prescribed and widely used worldwide for several reasons: they are indicated to treat several gastrointestinal disorders related to acid secretion; they are often prescribed concomitantly with non-steroidal anti-inflammatory drugs as gastroprotectants; and they are available for sale without a prescription. Despite their well-known safety and efficacy, the generalized use of proton pump inhibitors in recent decades, coupled with the fact that they are usually used off-label for long periods of time, has raised questions concerning the consequences of its prolonged use. Several studies have shown concerning results, especially with regard to their impact on cognition.

The correlation between the use of proton pump inhibitors and the development of dementia has been the subject of multiple investigations. Although the available literature on the topic is contrasting and the veracity of the causal relationship is controversial, the potential mechanisms involved in the pathophysiology of this association are known. Aging - and the consequent increase in the prevalence of degenerative diseases - drives the elderly population, often polymedicated and virtually more susceptible to the unwanted effects of acid suppression, to the chronic use of these drugs.

This dissertation aims to analyze the most recent literature on the subject; to highlight the consensual topics on pathophysiological changes stemming from the use of proton pump inhibitors; and to gather information on the possibility that this class of drugs may constitute a risk factor for cognitive changes in the long term. Research was conducted in the electronic database PubMed and the articles taken into consideration were those in English and which have been published since 2015. They were subsequently selected taking into account its adequacy and relevance to the topic.

Keywords

Proton pump inhibitors, acid suppression, adverse effects, dementia, Alzheimer's disease

Índice

Lista de Acrónimos	xi
1. Introdução	1
2. Metodologia	3
3. Inibidores da bomba de prótons	5
3.1 Indicações clínicas	5
3.2 Mecanismo de ação	5
3.3 Potenciais efeitos adversos	5
4. Demência	7
4.1 Etiologia e Epidemiologia	7
4.2 Inibidores da bomba de prótons e efeitos na fisiopatologia da demência	7
4.2.1 Beta-amiloide	8
4.2.2 Vitamina B12	8
4.2.3 Colina acetiltransferase	9
5. Evidência da relação entre o uso de inibidores da bomba de prótons e demência	11
6. Conclusões	17
7. Bibliografia	19

Lista de Acrónimos

Ach	Acetilcolina
AINES	Anti-inflamatórios não esteróides
ATPase	Adenosina Trifosfatase
β A	Beta-Amiloide
BHE	Barreira Hematoencefálica
ChAT	Colina Acetiltransferase
DA	Doença de Alzheimer
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
FDA	Food and Drug Administration
GDS	Geriatric Depression Scale
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
H ₂ RA	Antagonistas dos Recetores H ₂
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IBPs	Inibidores da Bomba de Prótons
IC	Intervalo de Confiança
IRR	<i>Incidence Rate Ratio</i>
MMSE	Mini Mental State Examination
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PPA	Proteína Precursora de Amiloide
RR	Risco Relativo
SNC	Sistema Nervoso Central
SR	<i>Sequence Ratio</i>

1. Introdução

A utilização de IBPs tem crescido substancialmente desde a sua introdução no mercado, em 1989, tendo revolucionado o tratamento de diversas patologias relacionadas com a secreção ácida. Em virtude da sua eficácia e elevada tolerância, com efeitos adversos ligeiros associados à utilização a curto prazo descritos em apenas 1 a 3% dos casos, são das classes de fármacos mais prescritas na atualidade, sobretudo à população idosa, quer em contexto hospitalar como dos cuidados de saúde primários. Substituíram quase totalmente agentes mais antigos como os H₂RA, graças à sua superior eficácia. O documentado perfil de segurança possibilitou também a venda livre de IBPs, o que contribuiu para a amplificação do seu consumo. (1,2)

Como consequência da rápida amplificação do seu consumo, a sobreutilização tornou-se uma preocupação crescente. Foram apontadas várias causas para a utilização em excesso destes fármacos, sendo variáveis de acordo com o local de avaliação do doente. Durante o internamento hospitalar, a gastroproteção é a motivação mais frequente para a instituição de supressão ácida com estes fármacos. A não descontinuação após alta favorece a utilização crónica injustificada, já que os doentes continuam a renovar a prescrição mesmo sem indicação para a manutenção do tratamento. Em regime de ambulatório, é frequente que em um doente previamente hospitalizado e com alta com prescrição de IBP não seja reavaliada a indicação formal para esta terapêutica nem sejam adotadas medidas de “step-down” ou “on-demand”. Estima-se que em ambulatório apenas 35% dos doentes sob tratamento com IBPs estão apropriadamente medicados, existindo sintomatologia ou diagnóstico documentado que justifique a prescrição. (1)

Nos últimos anos, foram reportadas novas associações relativas ao uso crónico e efeitos adversos ainda sem relação causal completamente evidente e esclarecida. (2) A demência, recentemente apontada como um desses efeitos, pelo seu extenso impacto a múltiplos níveis, e por afetar predominantemente a população mais idosa, que representa a grande maioria dos utilizadores de IBPs, configura uma importante área de estudo neste âmbito.

2. Metodologia

Esta monografia baseou-se numa revisão bibliográfica de artigos indexados na base de dados eletrónica PubMed. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica, entre os meses de outubro de 2020 e dezembro de 2020 e a seleção teve por base os termos “proton pump inhibitors”, “acid suppression”, “adverse effects”, “dementia” e “Alzheimer’s disease”. Os resultados foram limitados no tempo, sendo considerados artigos publicados a partir de 2015, e no idioma, incluídos aqueles escritos em Inglês. Posteriormente, os artigos foram escolhidos de acordo com o grau de relevância do conteúdo para o tema em análise.

3. Inibidores da bomba de prótons

3.1 Indicações clínicas

As principais indicações terapêuticas para o uso de IBPs são a doença de refluxo gastroesofágico, as úlceras gastroduodenais, o esôfago de Barrett e síndromes de hipersecreção como Zollinger-Ellison. Também estão indicados, em combinação, na erradicação do *Helicobacter pylori* e na prevenção secundária de úlceras pépticas associadas ao uso crônico de aspirina e AINEs. (3,4)

A prescrição e uso inadequados de IBPs são recorrentes. Apesar de estarem indicados em patologias muito prevalentes, estima-se que 25 a 70% das receitas não têm uma indicação clara e apropriada, nem evidência científica suficiente. Incluem-se na utilização inadequada a prevenção de úlceras gastroduodenais em doentes sem fatores de risco, como também associados ao tratamento com corticosteroides ou anti-agregantes plaquetários na ausência de risco adicional para lesão da mucosa gastroduodenal. Adicionalmente, os IBPs são frequentemente recomendados por períodos superiores aos preconizados. (5) A contribuir também para a utilização indevida destes fármacos está a facilidade com que podem ser adquiridos sem receita médica. (6)

3.2 Mecanismo de Ação

O nome desta classe de fármacos está diretamente relacionado com o seu mecanismo de ação. O seu alvo terapêutico é a bomba de prótons, à qual se ligam de forma irreversível e, consequentemente, inibem a produção de ácido pelas células gástricas.

A bomba de prótons é uma ATPase presente na membrana das células parietais. É responsável pela produção de ácido a nível gástrico, fazendo a permuta de iões hidrogénio para o lúmen do estômago e de iões potássio para o meio intracelular. Os IBPs ligam-se de forma covalente a resíduos de cisteína da ATPase e bloqueiam a fase final da produção ácida. (7,8) A atividade secretora de iões hidrogénio só pode ser restaurada pela síntese de novas ATPases, o que explica a superior eficácia dos IBPs quando comparados com outros fármacos modificadores da supressão ácida. (9)

3.3 Potenciais Efeitos Adversos

Quando usados por períodos de duração curtos têm um bom perfil de segurança e estão associados a efeitos adversos agudos, sobretudo gastrointestinais. Tontura e cefaleia, bem como prurido e *rash* cutâneo também são sintomas comuns do uso a curto prazo. (9)

No entanto, pela patogenia das diversas entidades tratadas com estes fármacos, é frequentemente necessário que a terapêutica seja realizada durante intervalos de tempo

extensos. Os principais efeitos adversos descritos na literatura estão correlacionados com o uso a longo prazo. De entre estes, podemos subdividi-los em dois grupos: os que estão intimamente ligados à supressão ácida e aqueles que não resultam da ação direta sobre as bombas de prótons. O uso crônico de IBPs e consequente hipocloridria pode associar-se a infecção por *Clostridium difficile*, pneumonia da comunidade, déficit de ferro, aumento do risco de fraturas ósseas, déficit de vitamina B12, hipomagnesemia e neoplasias gastrointestinais. Dos efeitos documentados associados também à terapêutica crônica, mas cuja fisiopatologia não tem relação estrita com a supressão ácida, destacam-se a demência, doença renal crônica e doença cardíaca isquêmica. (4,5,9) A demência, como principal implicação na função cognitiva, será o foco desta monografia.

4. Demência

4.1 Etiologia e Epidemiologia

A demência é um síndrome neurodegenerativo que descreve um conjunto de sintomas de um grupo alargado de patologias com impacto na memória, linguagem, capacidade executiva e intelectual e competências sociais, caracterizando-se por declínio patológico lento e progressivo das funções cognitivas e comportamentais.

A sua etiologia é multifatorial, mediada por fatores genéticos e ambientais. A fisiopatologia é complexa, compreendendo alterações metabólicas, cardiovasculares e neuropsiquiátricas. Antecedentes pessoais de diabetes, obesidade, doença coronária isquémica ou de lesões cerebrais traumáticas são considerados fatores de risco. Existem diversas formas de demência, sendo a DA a mais comum.

Apesar de não fazer parte do processo natural de envelhecimento, o risco de desenvolver demência é maior na população mais idosa. É uma das principais causas de incapacidade nesta população e condiciona profundamente as atividades da vida diária e a independência do idoso. Estima-se que em 2050, a demência afete mais de 131 milhões de pessoas em todo o mundo. (2,10) Em Portugal, segundo dados da *Alzheimer Europe*, teremos cerca de 347 mil pessoas a sofrer de demência em 2050. (11) Por estar relacionada com a idade, e devido ao aumento da esperança média de vida e envelhecimento da população, sobretudo nos países desenvolvidos, a prevalência tem aumentado. Este facto tem um impacto muito significativo quer a nível económico como social e, por isso, a OMS apontou a Demência como uma prioridade em Saúde Pública. (12) Atualmente, os fármacos aprovados para o tratamento da demência são ainda em número reduzido. Têm como finalidade atrasar por algum tempo a progressão da doença, ainda que sejam pouco eficazes a reverter o declínio cognitivo. Pela ausência de tratamento eficaz e pelo impacto económico e social, a prevenção primária e a identificação de fatores de risco modificáveis são as principais ferramentas para tentar contrapor o aumento da incidência. A terapêutica a longo prazo para outras condições médicas é um desses fatores de risco. (1,5)

4.2 Inibidores da bomba de prótons e efeitos na fisiopatologia da demência

Os efeitos adversos neurológicos associados ao uso crónico de IBPs estão associados com a sua ação direta sobre os neurónios, depois de atravessarem a BHE, e indiretamente pelo défice vitamínico de B12. Os potenciais mecanismos implicados na associação entre o uso de IBPs e a fisiopatologia da demência são conhecidos, ainda que a relação causal não

esteja totalmente comprovada. Parecem associar-se a um aumento dos níveis de β A no SNC, quer porque interferem com os mecanismos de degradação desta proteína como também foram implicados como sendo indutores da sua produção. Para além disto, o efeito negativo direto dos IBPs na absorção de vitamina B12 e conseqüente défice sérico pode também ser responsável por défices cognitivos. (1,13) Recentemente, Kumar *et al.* propôs um novo mecanismo plausível que se prende com a ação anticolinérgica destes fármacos por inibição reversível da ChAT. (14)

4.2.1 Beta-amiloide

A DA é uma condição neurodegenerativa crónica e é a forma mais comum de demência, representando cerca de 70% de todos os casos. Leva a declínio cognitivo em indivíduos com idade superior a 65 anos. Histologicamente, caracteriza-se pela deposição extracelular de placas de β A e perda progressiva de neurónios. (12)

Por serem substâncias muito lipofílicas, os IBPs conseguem atravessar a BHE e interferir nos metabolismos responsáveis pela produção e pela degradação de β A no SNC. Os lisossomas da microglia são os organelos onde ocorre a fase final da degradação de β A. A atividade das proteases lisossomais está dependente do pH e, por isso, os lisossomas têm na membrana uma ATPase do tipo vacuolar, semelhante à presente na mucosa gástrica. Esta ATPase vacuolar tem a função de manter o interior do organelo ácido, para isto faz a captação de iões H^+ a partir do meio extracelular. Os IBPs têm também a capacidade de inibir estas bombas transportadoras de iões, conseqüentemente influenciando o ambiente ácido que é fundamental para a degradação de β A e, desta forma, contribuindo para a sua acumulação. (5,6)

Por outro lado, a proteína β A é produzida a partir da clivagem de uma proteína precursora, a PPA, pela β -secretase. Os IBPs são capazes de amplificar a atividade desta enzima e, como resultado, aumentar a produção de β A ao nível do SNC. (6,12)

4.2.2 Vitamina B12

O pH gástrico tem um papel determinante na digestão e absorção de vitaminas e minerais. Faz sentido considerar que a inibição da secreção ácida a longo prazo possa ter efeitos deletérios na captação destes micronutrientes. A vitamina B12 é uma molécula hidrossolúvel presente maioritariamente em produtos de origem animal, como a carne, ovos e laticínios. É necessária para a formação de DNA e na síntese de eritrócitos. A nível neurológico é crucial na formação de mielina. Estima-se que a prevalência do défice de cobalamina oscile entre os 5 e 40%. Apesar de esta carência ser pouco provável em indivíduos saudáveis e que seguem uma dieta equilibrada, o envelhecimento está

associado ao aumento da prevalência deste déficit, sendo os idosos um grupo particularmente suscetível. (9,15)

A vitamina B12 chega ao estômago ligada às proteínas dos alimentos. É graças à acidez gástrica que este complexo é quebrado e a vitamina B12 libertada para se ligar ao fator intrínseco, produzido pelas células parietais gástricas, e posteriormente absorvida a nível do íleo terminal. Tendo em conta esta sequência, os IBPs, pelo modo como atuam, podem comprometer os níveis sérios de vitamina B12. Para além disto, a inibição da acidez gástrica causa um aumento do pH no intestino delgado, o que adicionalmente fomenta um sobre crescimento bacteriano que interfere negativamente na absorção de cobalamina no íleo. (15)

Apesar de vários estudos apontarem para esta relação de causalidade, a evidência atual ainda é pouco reconciliável. A associação foi encontrada em *short-term studies*, mas o efeito em *long-term studies* não é conclusivo. (5,16) Apesar de não terem sido realizados ensaios clínicos randomizados para confirmar a relação causal, uma meta-análise encontrou um risco aproximado de 80% na associação entre o déficit de cobalamina e terapias de supressão ácida, apesar de considerar também para o estudo os H2RA. (15)

4.2.3 Colina acetiltransferase

Uma característica comum à DA e a outras doenças neurodegenerativas é a disfunção colinérgica. Existe evidência de que a diminuição da atividade colinérgica no SNC precede em longos períodos as manifestações cognitivas.

Kumar et al. estudaram *in vitro* a interação entre vários IBPs e a ChAt, enzima responsável pela síntese de Ach. Este estudo concluiu que os IBPs são inibidores seletivos e reversíveis da ChAt e, por isso, têm atividade anticolinérgica. Os modelos *in vitro* mostraram que esta inibição é mais potente e seletiva que a de um dos inibidores desta enzima mais fortes conhecidos até à data, o α -NETA. Adicionalmente, a dose mínima necessária para ocorrer inibição é uma parte da concentração sérica que atingem estes fármacos, mesmo quando usados dentro do intervalo da dose diária recomendada. É imperativo estudos farmacoepidemiológicos para estabelecer a significância clínica desta interação. (14)

5. Evidência da relação entre o uso de inibidores da bomba de prótons e demência

Com base na premissa de identificar fármacos capazes de modificar o risco de demência e passíveis de interferir na sua prevenção, *Haenisch et al.*, num estudo epidemiológico retrospectivo, usaram os dados de um estudo cohort longitudinal multicêntrico, o German Study on Aging, Cognition and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe), para determinar o risco de demência em idosos medicados com IBPs. Foram analisados 3076 participantes, com idade superior a 75 anos, 23% utilizadores de algum IBP e que realizaram avaliações neuropsiquiátricas seriadas ao longo de 72 meses. Foi concluído que toma destes fármacos estava associada a um aumento significativo do risco de demência (HR 1.38, IC 95% = 1,04 – 1,83, P=0.02) comparado com não utilizadores. (17) *Gomm et al.*, num estudo subsequente realizado pelos mesmos investigadores, num cohort prospetivo, acompanharam 73679 indivíduos, selecionados a partir da base de dados de uma seguradora alemã, durante 7 anos. Todos os participantes tinham 75 anos ou mais e 4% deles eram utilizadores regulares de IBPs. Estes últimos apresentaram um risco superior para desenvolver demência (HR 1.44, IC 95% = 1.36 – 1.52, P < 0.001), à semelhança dos resultados do primeiro estudo. (18) Apesar de estes dois estudos terem considerado várias variáveis confundidoras como idade, sexo, diagnóstico de diabetes e polifarmácia, não ponderaram fatores de risco como hipertensão arterial e história familiar de demência. (12) Ademais, contrariamente ao segundo estudo, *Haenisch et al.* utilizaram ferramentas detalhadas para avaliação cognitiva, como MMSE e a GDS. (2) Apesar disto, *Freedberg et al.*, numa revisão dos riscos e benefícios associados à terapia de supressão ácida, tendo por base a classificação GRADE, avaliaram a qualidade da evidência em *Haenisch et al.* como muito baixa. (19)

Com resultados opostos, um estudo caso-controlo de *Booker et al.*, desenvolvido com o objetivo de estimar o impacto dos fatores de risco na demência, o uso de IBPs foi associado a uma diminuição estatisticamente significativa no desenvolvimento da doença (HR 0.94, IC 95% = 0.90 – 0.97, P = 0.0008). Foram selecionados 11,956 doentes, entre os 70 e 90 anos, com diagnóstico de demência de etiologia múltipla, a partir de uma base de dados de cuidados de saúde primários alemã. (20) Este estudo, porém, foi associado a um risco moderado de vieses já que a codificação da doença foi feita por médicos não especialistas. (2)

Uma meta-análise de 4 estudos, 3 destes referidos anteriormente, (17,18,20), que comparou grupos de utilizadores de IBPs com grupos de não utilizadores, encontrou um

ligeiro aumento do risco de desenvolver demência entre os utilizadores destes fármacos (RR 1.08, IC 95% = 0.82 – 1.43, P não significativa). Quando analisados apenas os estudos cohort, a heterogeneidade estatística foi mínima e o risco aumentou significativamente para cerca de 40% (RR 1.44, IC 95% = 1.36 – 1.52). (21)

Com base nas estatísticas relativas ao eventual uso dos fármacos em estudo de forma contínua e indiscriminada, *Goldstein et al.* avaliaram os efeitos da terapêutica contínua e intermitente na promoção de défices cognitivos, demência e especificamente DA num estudo longitudinal observacional de voluntários com idade superior a 50 anos, com avaliação funcional e cognitiva normal ou alteração ligeira da cognição no início do estudo. De todos os voluntários, 884 tomavam IBPs de forma contínua, 1925 intermitentemente e 7677 nunca tomaram. O uso contínuo, comparado com o grupo que nunca utilizou, associou-se a um risco diminuído de demência (HR 0.78, IC 95% = 0.66 – 0.93, P = 0.005). A mesma influência foi reportada pelos autores relativamente ao uso intermitente, associado também a um menor risco de deterioração cognitiva (HR 0.84, IC 95% = 0.76 – 0.93, P = 0.001). Ainda que o estudo tenha como fragilidade o facto de o uso de IBPs ser reportado pelos voluntários, reúne a vantagem de as avaliações e diagnósticos serem feitos por clínicos experientes e com recurso a scores reconhecidos. (22)

O elevado número de prescrições, bem como poderem ser livremente adquiridos, foram as principais motivações para as recentes considerações e investigações acerca de efeitos adversos inesperados, sobretudo na terapêutica a longo-prazo. Existe, até ao momento, uma notória falta de consenso entre os estudos publicados. Entre janeiro de 2004 e março de 2018, a FDA recebeu 42537 notificações de reações adversas associadas à utilização de IBPs em monoterapia. Destas notificações, 152 reportavam alterações cognitivas, especificamente demência. Um estudo de *Makunts et al.* procedeu à análise destes dados, comparando com o mesmo efeito adverso, mas relativo à utilização de H2RA em monoterapia. De entre 8309 notificações de efeitos adversos com H2RA, 11 eram concernentes a demência. O estudo não quantificou o risco de demência como evento isolado, associou-o a défice de memória e amnésia, sendo que no conjunto, a exposição a IBPs apresentava um aumento significativo da associação com demência (OR 3.28, IC 95% = 2.31 - 4.67). De salientar que as notificações de efeitos adversos são voluntárias e representam apenas uma fração da totalidade dos eventos. (23) *Park et al.*, investigaram a relação entre IBPs e demência e, de forma similar, definiram utilizadores de H2RA como grupo de controlo negativo. Analisou-se informação de prescrições médicas e diagnósticos através de uma base de dados nacional sul coreana, entre 2002 e 2013, com o objetivo de calcular o rácio entre doentes que desenvolveram demência posteriormente a iniciar um fármaco desta classe (grupo causal) e os que desenvolveram a doença previamente ao início da terapêutica (grupo não-causal). A mesma análise foi feita para o grupo sob

administração de H₂RA. Os resultados mostraram que a associação entre demência e IBPs (SR 1.21, IC 95% = 1.16 – 1.27 não é superior à associação entre demência e H₂RA (SR 1.91, IC 95% = 1.80 – 2.02). A análise foi repetida para diferentes intervalos de tempo e os resultados foram similares, o que sugere não existir fatores confundidores temporais. Os autores concluem que outros estudos relativos à mesma temática sobrestimam o risco, provavelmente porque o método de comparação entre grupos de utilizadores e não utilizadores, empregue pela maioria, motiva a maior número de vieses de seleção. (24) Os mesmos autores, num estudo retrospectivo subsequente, utilizaram os dados informativos do estudo prévio para determinar a taxa de incidência de demência entre utilizadores de IBPs, comparando com utilizadores de H₂RA. Uma vez mais, os resultados obtidos levaram a concluir que IBPs não têm associação mais forte que os H₂RA no diagnóstico de demência (IRR 1.01, IC 95% = 0.96 – 1.06, P não significativa), quando analisada a repercussão a 1 ano e ajustadas variáveis confundidoras. A taxa de incidência tornou-se progressivamente menor quando analisados intervalos temporais mais longos. (25)

A relação entre a dose e possíveis efeitos adversos ainda não é compreendida. É uma associação difícil de avaliar, pois está profundamente dependente da adesão do doente à terapêutica. O estudo de *Tai et al.*, um cohort retrospectivo, avaliou o risco inerente ao uso cumulativo dos fármacos em estudo. Recorreram a uma base de dados do National Health Research Institute da Tailândia que, de entre outras informações, inclui múltiplos detalhes das prescrições. Foram identificados 7863 utilizadores contínuos, ao longo de 3 anos, e igualados por idade, género, comorbilidades e terapêuticas concomitantes com igual número de não utilizadores. No total, 707 foram diagnosticados com demência, após avaliação por neurologia e psiquiatria. Os participantes que estavam sob terapêutica com IBPs tiveram um risco discretamente aumentado (HR 1.22, IC 95% = 1.05 – 1.42). Além disso, no que respeita ao uso cumulativo, foi encontrada uma associação relevante (P for trend = 0.013). Uma superioridade deste estudo é o facto de a base de dados utilizada, por ser do sistema nacional de saúde, contemplar praticamente toda a população, o que permitiu seleccionar uma amostra em estudo num contexto análogo à realidade. (26) Com um propósito semelhante, *Gray et al.* estudaram a relação entre a exposição cumulativa a IBPs e o risco de demência num estudo com 3484 participantes, com idade superior a 65 anos e sem diagnóstico de demência prévio. Os resultados obtidos contrastam com o estudo anterior. Os participantes com exposição cumulativa mais elevada não foram associados a risco acrescido (HR 1.13, IC 95% = 0.82 – 1.56, P não significativa), e este resultado revelou-se consistente em todo o espectro de doses cumulativas analisadas. Adicionalmente, não foi encontrada associação no que respeita à duração da terapêutica instituída. Um ponto forte deste estudo é o tempo de exposição avaliado, que é significativamente maior que em outros estudos. E, dado o longo período de latência da

doença, avaliar intervalos de tempo maiores em teoria eleva a verosimilidade da informação. (27) Todavia, os resultados de um estudo por *Akter et al.*, demonstraram existir prejuízo em variados domínios da cognição, até mesmo em exposições por tempo reduzido. Constataram-se alterações cognitivas na análise de um grupo de 60 indivíduos saudáveis, quando expostos a doses diárias máximas recomendadas de IBPs durante um período de apenas 7 dias. Foram conduzidas avaliações com recurso a um programa informático amplamente utilizado em verificações neurocognitivas e testadas as capacidades motoras, de aprendizagem, processamento, memória e reação. Os autores teorizam que estes danos, por serem mínimos, ainda imperceptíveis e sem repercussão tangível a curto prazo podem, no entanto, quando estes fármacos são utilizados em doentes geriátricos, constituir parte no processo de declínio cognitivo patológico. (28)

Pela credibilidade questionável das estimativas de exposição da maioria dos estudos, já que se baseiam na informação fornecida pelo participante, *Hwang et al.*, utilizaram dados da única seguradora coreana, com acesso à informação prescritional completa. Excluídos participantes com antecedentes de neoplasia ou de doenças cardiovasculares, foram observados 70529, ao longo de 11 anos. Todos tinham idade superior a 60 anos à data inicial e aqueles que desenvolveram demência nos 3 anos subsequentes foram excluídos, para controlo do período de latência associado à causalidade. O diagnóstico de demência foi feito a 1297 participantes e o uso de IBPs não se associou a maior risco de desenvolver a doença (HR 0.99, IC 95% = 0.70 – 1.39). (29)

A maioria dos trabalhos de investigação define “demência” como resultado em estudo, não explorando os seus subtipos. A DA é a manifesta causa principal, e é na sua patogenia que se reconhece a principal influência dos IBPs. A demência vascular encontra-se em segundo lugar, como subtipo mais comum e, até ao momento, é desconhecida uma ligação biológica que a aproxime ao uso desta classe de fármacos. Efetivamente, a maioria dos trabalhos ajusta variáveis confundidoras como hipertensão arterial, diabetes e doenças cardiovasculares, que são dos principais fatores de risco para este subtipo de demência. *Imfeld et al.*, num estudo caso-controlo, avaliaram a utilização de IBPs a longo prazo com o risco de desenvolver DA e demência vascular. Não foi encontrada evidência de aumento significativo do risco (OR 0.88, IC 95% = 0.80 – 0.97) e (OR 1.18, IC 95% = 1.04 – 1.33), respetivamente. O facto de ter sido estudada uma população quantitativamente mais significativa, 41029 indivíduos, com uma prevalência relativamente elevada do uso dos fármacos em análise, cerca de 45%, proporciona superior relevância estatística. (30) Similarmente, um segundo estudo caso-controlo falhou a comprovar a existência de associação clinicamente expressiva referente à DA para um período de latência de 3 anos (OR 1.03, IC 95% = 1.00 – 1.05, P não significativa). Prorrogando o intervalo de tempo para 5 anos, a razão foi equivalente (OR 0.99, IC 95% = 0.94 – 1.04). (31)

Uma meta-análise de 6 estudos cohort, entre os quais (17,18,22,26,27), agrupando o risco relativo de demência entre utilizadores de IBPs, encontrou um aumento discreto, mas sem significado estatístico (RR 1.23, IC 95% = 0.90–1.67, P não significativa). A análise de qualidade, com recurso à escala de Newcastle-Ottawa, estabeleceu que todos reuniam elevada qualidade, ainda que existisse entre eles substancial heterogeneidade. Adicionalmente, observou-se que os estudos com follow-up inferior a 5 anos apresentaram risco relativo aumentado, contrariamente àqueles cujo período de follow-up era mais longo, sendo que estes últimos não se associavam a acréscimo no risco. (32) *Hussain et al.*, numa análise de 12 estudos cohort e casos-controlo que contemplou (17,18,20,22,26,27,29–31), não obtiveram resultados favorecedores de risco aumentado (RR 1.05, IC 95% = 0.96 – 1.15, P = 0.31). Quanto à análise isolada dos dois subgrupos metodológicos, também não foi encontrada uma associação relevante, tendo os cohorts um risco relativo ligeiramente superior aos casos-controlo (RR 1.17, IC 95% = 0.95 – 1.44, P = 0.14 e RR 0.96, IC 95% = 0.90 – 1.02, P = 0.14, respetivamente). (10) Uma outra meta-análise, que incluiu (17,18,26,27,29), num total de 6 estudos cohort, e de forma antagónica às anteriores, os resultados encontrados permitem concluir que a utilização de IBPs é um fator de risco para o desenvolvimento de demência (HR 1.29, IC 95% = 1.12 – 1.49). A heterogeneidade entre os estudos mantém-se moderadamente elevada. Os autores indicam como possível explicação para este resultado, que difere de meta-análises semelhantes, o facto de os critérios de inclusão serem divergentes.(13) Finalmente, *Song et al.*, reviram 642305 doentes, a partir um total de 10 estudos, 9 dos quais especificados anteriormente (17,18,20,22,26,27,29–31), e concluíram que a evidência apresentada não indica que o uso de IBP esteja implicado no aumento do risco de demência (HR = 1.04, IC 95% = 0.92–1.15), bem como de DA (HR = 0.96, IC 95% = 0.83 – 1.09). (33) A generalidade das investigações reforça a necessidade de estudos randomizados prospetivos de forma a clarificar os resultados divergentes.

6. Conclusões

De todos os efeitos colaterais relativos à terapêutica com IBPs, a associação com o desenvolvimento de demência é o mais recente. Claramente, ainda existem desafios no que respeita à avaliação desta relação. Apesar dos múltiplos estudos que tentam avaliar as consequências na cognição da supressão ácida crónica com estes fármacos, os resultados reportados concernentes ao risco são ainda contraditórios.

Embora não exista, até à data, evidência científica consistente para estabelecer uma relação de causalidade, os mecanismos biológicos implicados são plausíveis e reconhecidos. Tratando-se de uma classe de fármacos correntemente prescrita e de uma condição com considerável morbidade e mortalidade, torna-se impreterível estudos subsequentes. A grande maioria das investigações existentes são baseadas em modelos longitudinais. Os estudos caso-controlo analisados, no que respeita a conclusões, não identificaram a associação em estudo. De salientar que estes tipos de estudos observacionais estão mais suscetíveis a vieses de seleção e do relato do participante. No que respeita aos estudos cohort, com maior capacidade para demonstrar causalidade, os resultados foram heterogéneos. A literatura analisada reforça repetidamente o facto de existirem potenciais condições confundidoras residuais, como o treino cognitivo, o nível de escolaridade e opções dietéticas, sobre as quais a maioria das bases de dados não possui informação, o que impossibilita o seu ajuste. Adicionalmente, estudos cujos resultados revelam uma associação positiva acautelam que os utilizadores de IBPs, por serem na sua maioria doentes com variadas comorbilidades, têm contacto mais regular com os cuidados de saúde, o que aumenta a probabilidade de diagnóstico de demência.

O modelo das investigações epidemiológicas disponíveis é, em muitos aspetos, limitante. A falta de consenso nos resultados perpetua as preocupações acerca de complicações na população idosa, particularmente mais suscetível e frequentemente a mais propensa à utilização crónica. A instituição de terapêutica prolongada com IBPs deve, pois, ser criteriosa. Tendo em conta a evidência atual, doentes com indicação clínica clara para o tratamento com IBPs têm um benefício notório com a sua utilização. Não obstante, pela perceção do maior risco associado à dose observado em alguns estudos observacionais, este aspeto pode ser mitigado limitando a dose, a frequência e a duração do tratamento para os parâmetros terapêuticos eficazes mais baixos recomendados. Para além disto, após iniciar o tratamento com estes fármacos, deve existir uma estratégia para a descontinuar ou alterar para outra classe farmacológica. É igualmente fundamental individualizar e ponderar a abordagem terapêutica, avaliando cuidadosamente o risco-benefício para cada caso.

A forma mais eficaz de minimizar a incidência de demência é a prevenção primária. Por este motivo, e até existirem dados mais categóricos na literatura, a utilização profilática e terapêutica de IBPs deve ser restringida a indicações clínicas específicas.

7. Bibliografia

1. Welu J, Metzger J, Bebensee S, Ahrendt A, Vasek M. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Dementia in the Veteran Population. *Fed Pract.* 2019;36(Suppl 4):S27–31.
2. Batchelor R, Gilmartin JFM, Kemp W, Hopper I, Liew D. Dementia, cognitive impairment and proton pump inhibitor therapy: A systematic review. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(8):1426–35.
3. Xavier S, Magalhães J, Cotter J. Proton Pump Inhibitors: Are They a Real Threat to the Patient? *GE Port J Gastroenterol.* 2018;25(5):243–52.
4. Kinoshita Y, Ishimura N, Ishihara S. Advantages and disadvantages of long-term proton pump inhibitor use. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018;24(2):182–96.
5. Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Ther Adv Drug Saf.* 2018;1–13.
6. Corsonello A, Lattanzio F. Cardiovascular and non-cardiovascular concerns with proton pump inhibitors: Are they safe? *Trends Cardiovasc Med.* 2019;29(6):353–60.
7. Schubert ML. Physiologic, pathophysiologic, and pharmacologic regulation of gastric acid secretion. *Curr Opin Gastroenterol.* 2017;33(6):430–8.
8. Brisebois S, Merati A, Giliberto JP. Proton pump inhibitors: Review of reported risks and controversies. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2018;3(6):457–62.
9. Novotny M, Klimova B, Valis M. PPI long term use: Risk of neurological adverse events? *Front Neurol.* 2019;10(JAN).
10. Hussain S, Singh A, Zameer S, Jamali MC, Baxi H, Rahman SO, et al. No association between proton pump inhibitor use and risk of dementia: Evidence from a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(1):19–28.
11. Alzheimer Europe. Dementia in Europe Yearbook. Estimating the prevalence of dementia in Europe. 2019;1–108.
12. Ortiz-Guerrero G, Amador-Muñoz D, Calderón-Ospina CA, López-Fuentes D, Mesa MON. Proton pump inhibitors and dementia: Physiopathological mechanisms and clinical consequences. *Neural Plast.* 2018;2018.
13. Zhang Y, Liang M, Sun C, Song EJ, Cheng C, Shi T, et al. Proton pump inhibitors use and dementia risk: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020;76(2):139–47.

14. Kumar R, Kumar A, Nordberg A, Långström B, Darreh-Shori T. 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. *Alzheimer's Dement*. 2020;16(7):1031–42.
15. Maes ML, Fixen DR, Linnebur SA. Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: a review of the evidence. *Ther Adv Drug Saf*. 2017;8(9):273–97.
16. Eusebi LH, Rabitti S, Artesiani ML, Gelli D, Montagnani M, Zagari RM, et al. Proton pump inhibitors: Risks of long-term use. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(7):1295–302.
17. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, Prokein J, Lange C, Ernst A, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;265(5):419–28.
18. Gomm W, Von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: A pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol*. 2016;73(4):410–6.
19. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* [Internet]. 2017;152(4):706–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.031>
20. Booker A, Jacob LE, Rapp M, Bohlken J, Kostev K. Risk factors for dementia diagnosis in German primary care practices. *Int Psychogeriatrics*. 2016;28(7):1059–65.
21. Wijarnprecha K, Thongprayoon C, Panjawatanan P, Ungprasert P. Proton pump inhibitors and risk of dementia. *Ann Transl Med*. 2016;4(12):1–6.
22. Goldstein FC, Steenland K, Zhao L, Wharton W, Levey AI, Hajjar I. Proton Pump Inhibitors and Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(9):1969–74.
23. Makunts T, Alpaty S, Lee KC, Atayee RS, Abagyan R. Proton-pump inhibitor use is associated with a broad spectrum of neurological adverse events including impaired hearing , vision , and memory. *Sci Rep* [Internet]. 2019;1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-53622-3>
24. Park SK, Baek YH, Pratt N, Kalisch Ellett L, Shin JY. The Uncertainty of the Association Between Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Dementia: Prescription Sequence Symmetry Analysis Using a Korean Healthcare Database Between 2002 and 2013. *Drug Saf* [Internet]. 2018;41(6):615–24. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0638-2>

25. Park SK, Nam JH, Lee H, Chung H, Lee EK, Shin JY. Beyond uncertainty: Negative findings for the association between the use of proton pump inhibitors and risk of dementia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(12):2135–43.
26. Tai S, Chien C, Wu D, Lin K, Ho B. Risk of dementia from proton pump inhibitor use in Asian population : A nationwide cohort study in Taiwan. 2017;1–14.
27. Gray SL, Walker RL, Dublin S, Yu O, Aiello Bowles EJ, Anderson ML, et al. Proton Pump Inhibitor Use and Dementia Risk: Prospective Population-Based Study. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(2):247–53.
28. Akter S, Hassan MR, Shahriar M, Akter N, Abbas MG, Bhuiyan MA. Cognitive impact after short-term exposure to different proton pump inhibitors: Assessment using CANTAB software. *Alzheimer's Res Ther* [Internet]. 2015;7(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13195-015-0164-8>
29. Hwang IC, Chang J, Park SM. A Nationwide Population-Based Cohort Study of Dementia Risk Among Acid Suppressant Users. *Am J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2018;26(11):1175–83. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2018.06.002>
30. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Developing Alzheimer's Disease or Vascular Dementia: A Case–Control Analysis. *Drug Saf* [Internet]. 2018;41(12):1387–96. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0704-9>
31. Taipale H, Tolppanen AM, Tiihonen M, Tanskanen A, Tiihonen J, Hartikainen S. No Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Alzheimer's Disease. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2017;112(12):1802–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2017.196>
32. Li M, Luo Z, Yu S, Tang Z. Proton pump inhibitor use and risk of dementia: Systematic review and meta-analysis. *Med (United States)*. 2019;98(7):1–8.
33. Song YQ, Li Y, Zhang SL, Gao J, Feng SY. Proton pump inhibitor use does not increase dementia and Alzheimer's disease risk: An updated meta-analysis of published studies involving 642305 patients. *PLoS One*. 2019;14(7):1–9.

