



## ASSOCIAÇÃO ENTRE OS INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÕES E O RISCO DE DEMÊNCIA

### ASSOCIATION OF PROTON PUMP INHIBITORS WITH RISK OF DEMENTIA: A PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL CLAIMS DATA ANALYSIS

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.

#### Introdução

Os fármacos que influenciam o risco de demência em idosos podem ser relevantes para a prevenção desta patologia. Os inibidores da bomba de protões (IBP) são amplamente utilizados para o tratamento de doenças gastrointestinais, mas também têm sido potencialmente implicados no declínio cognitivo.

O objetivo do estudo foi avaliar a associação entre o uso de IBP e o risco de demência em idosos.

#### Métodos

Foi realizado um estudo coorte retrospectivo, utilizando dados observacionais de 2004 a 2011 obtidos a partir da maior seguradora de saúde alemã – *Allgemeine Ortskrankenkassen*. Os diagnósticos dos pacientes internados e em ambulatório (codificados pela versão alemã da *Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados com a saúde*, 10ª revisão) e a prescrição de medicamentos (categorizados de acordo com o *The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*) estavam disponíveis trimestralmente. A análise dos dados foi realizada entre agosto e novembro de 2015.

A intervenção avaliada foi a prescrição de omeprazol, pantoprazol, esomeprazol ou rabeprazol.

O *outcome* primário foi o diagnóstico de demência. A associação entre o uso de IBP e o risco de demência foi analisada utilizando o modelo de regressão *Cox* dependente do tempo. O modelo foi ajustado para possíveis fatores de confundimento, incluindo a idade, sexo, comorbilidades (depressão, acidente vascular cerebral, doença cardíaca isquémica e diabetes) e polimedicação (defini-

da como cinco ou mais fármacos adicionalmente ao IBP).

#### Resultados

Foram analisados um total de 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 ( $n=2.950$ ) apresentaram maior incidência de desenvolvimento de demência de forma estatisticamente significativa em comparação com os pacientes que não receberam medicação com IBP ( $n=70.729$ ) (*hazard ratio* [IC 95% 1,36-1,52] 1,44;  $p<0,001$ ).

Foram realizadas análises de subgrupos para os três IBP mais usados (omeprazol, pantoprazol e esomeprazol), tendo-se detetado risco semelhante com o uso de omeprazol e pantoprazol e um risco ligeiramente mais elevado com o uso de esomeprazol.

#### Conclusão

Este estudo aponta para um risco significativamente aumentado de demência com o uso de IBP, pelo que a evicção pode prevenir o desenvolvimento desta patologia. Esta conclusão é corroborada por análises farmacoepidemiológicas recentes e está de acordo com os achados em modelos animais nos quais a utilização de IBP aumentou os níveis de  $\beta$ -amiloide no cérebro de ratos (a sua deposição extracelular é uma das principais características patológicas da doença, originando danos inflamatórios e oxidativos que contribuem para a falência energética e disfunção sináptica). Contudo, são necessários ensaios clínicos prospectivos e randomizados para examinar esta associação com maior detalhe.

#### Comentário

Os IBP são fármacos potentes no controlo da secreção gástrica, atuando através da inibição da enzima H-K-ATPase presente nas células parietais do estômago. Esta classe foi introduzida no mercado na década de 1980<sup>1</sup> e é amplamente utilizada na prática clínica atual.

Os IBP são habitualmente percebidos como medicamentos eficazes, seguros e com poucos efeitos ad-

versos, sendo amplamente comercializados. No entanto, apenas algumas situações específicas justificam a sua utilização a longo prazo, como a doença do refluxo gastroesofágico com necessidade de tratamento de manutenção, a profilaxia de úlceras duodenais e gástricas benignas associadas aos anti-inflamatórios não esteróides e a síndrome de Zollinger-Ellison.<sup>2</sup>

O perfil de segurança de um fármaco e as suas inte-



rações medicamentosas devem ser sempre avaliados, particularmente quando o seu uso é prolongado. As preocupações inerentes aos IBP foram recentemente expressas no boletim terapêutico da ARSLVT e advêm dos seus efeitos prolongados de hipocloridria, hiper-gastrinemia e da possível associação com atrofia gástrica. Alguns estudos alertam também para o risco de alterações na absorção, de complicações infecciosas e de nefrite intersticial aguda.<sup>2</sup>

O estudo em discussão não é o primeiro a reportar uma associação significativa entre a utilização de IBP e o risco de demência. Um estudo de 2014 também identificou o uso de IBP como potencial fator de risco para a demência.<sup>3</sup> Tendo em conta a prevalência desta patologia e a sua incidência crescente, particularmente após os 65 anos, é muito importante identificar possíveis fatores de risco modificáveis e desenvolver estratégias para a sua prevenção.

O mecanismo através do qual os IBP podem influenciar o desenvolvimento de demência ainda não está esclarecido. Uma explicação proposta para esta associação, com base em diversos ensaios pré-clínicos, identifica como fatores biológicos plausíveis: os IBP atravessarem a barreira hematoencefálica e promoverem o aumento dos níveis de  $\beta$ -amiloide no cérebro;<sup>4</sup> a modulação da sua degradação;<sup>5</sup> e a promoção da formação de agregados anómalos de proteína TAU.<sup>6</sup> Adicionalmente, a má absorção de vitamina B12 e de outros nutrientes, inerentes à hipocloridria prolongada, também parecem potenciar um declínio cognitivo.<sup>7</sup>

Este estudo selecionou apenas alguns fatores de confundimento, não tendo em conta alguns fatores de risco já conhecidos para a demência. Relativamente à polimedicação é necessário ter em conta que os idosos estão frequentemente polimedicados e que o número de fármacos pode ser um indicador da extensão de doença e das suas comorbilidades. Para além disso, vários fármacos poderão estar associados ao uso de IBP e ao risco de demência.<sup>8</sup> Outra limitação importante foi a colheita de dados ser realizada posteriormente através de uma base de dados, o que influencia a qualidade do diagnóstico desta patologia.

A população idosa apresenta uma elevada utilização de medicação de uso prolongado, que nem sempre é revista e reajustada de forma regular. Adicionalmente, apresenta também maior risco de vir a desenvolver demência. Desta forma, uma medida efetiva para a prevenção primária (redução do risco de demência) é a deteção de fatores de risco nesta população. Esta problemática deverá então ser ponderada no decorrer da prá-

tica clínica, realizando uma avaliação cuidada das alterações cognitivas previamente à escolha e revisão de fármacos amplamente utilizados pelos idosos.

Tal como os autores reconhecem, e apesar dos dados deste estudo sugerirem uma associação entre o uso de IBP e o risco de demência, são necessários outros trabalhos que, ultrapassando as limitações referidas, a confirmem ou não. A determinação das causas desta eventual associação também carece de mais investigação. Não obstante, este estudo alerta-nos para o potencial risco do uso prolongado de um tipo de medicação comum e prevalente nos utentes dos cuidados de saúde primários.

Ana Viegas, Sara Nabais

Médicas Internas de Medicina Geral e Familiar  
USF Conde de Oeiras, ACeS Lisboa Ocidental e Oeiras

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wolfe MM. Overview and comparison of the proton pump inhibitors for the treatment of acid-related disorders [Internet]. In: UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2013 [updated 2016 Jun 2]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/overview-and-comparison-of-the-proton-pump-inhibitors-for-the-treatment-of-acid-related-disorders?source=search\\_result&search=proton+pump+inhibitors+for+the+treatment+of+acid-related+disorders&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com/contents/overview-and-comparison-of-the-proton-pump-inhibitors-for-the-treatment-of-acid-related-disorders?source=search_result&search=proton+pump+inhibitors+for+the+treatment+of+acid-related+disorders&selectedTitle=1%7E150)
2. Comissão de Farmácia e Terapêutica da ARSLVT. Serão os inibidores da bomba de protões fármacos seguros a longo prazo? Bol Terapêutico [Internet]. 2016;(1). Available from: [http://www.arslvt.min-saude.pt/uploads/document/file/2518/Boletim\\_IBP\\_Jan2016.pdf](http://www.arslvt.min-saude.pt/uploads/document/file/2518/Boletim_IBP_Jan2016.pdf)
3. 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.
4. Badiola N, Alcalde V, Pujol A, Münter LM, Multhaupt G, Lleó A, et al. The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. *PLoS One*. 2013;8(3):e58837.
5. Fallahzadeh MK, Borhani Haghighi A, Namazi MR. Proton pump inhibitors: predisposers to Alzheimer disease? *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(2):125-6.
6. Rojo LE, Alzate-Morales J, Saavedra IN, Davies P, Maccioni RB. Selective interaction of lansoprazole and astemizole with tau polymers: potential new clinical use in diagnosis of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2010;19(2):573-89.
7. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA*. 2013;310(22):2435-42.
8. Kuller LH. Do proton pump inhibitors increase the risk of dementia? *JAMA Neurol*. 2016;73(4):379-81.

#### CONFLITOS DE INTERESSE

As autoras declaram não possuir qualquer conflito de interesse.