



**Escola Superior
de Tecnologia
da Saúde**

Politécnico de Coimbra

DEMÊNCIA ASSOCIADA AO USO PROLONGADO DE INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÕES

Andreia Rocha Rodrigues

Coimbra, 7 de março de 2024

Demência associada ao uso prolongado de Inibidores da Bomba de Protões

Trabalho submetido por

Andreia Rocha Rodrigues

Trabalho orientado por

Mestre Zélia Barbosa

Mestrado em Farmácia – Especialização em Farmacoterapia Aplicada

Departamento de Farmácia

Dissertação submetida à Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Farmácia, realizada sob a orientação científica da Mestre Zélia Barbosa.

Constituição do Júri:

Presidente _____ [nome]

Vogal _____ [nome]

Vogal _____ [nome]

Coimbra, 7 de março de 2024

Agradecimentos

Gostaria de expressar a minha sincera gratidão a todas as pessoas que tornaram possível a conclusão deste trabalho. Esta jornada académica foi desafiadora e recompensadora, e não teria sido realizada sem o apoio e colaboração de muitas pessoas fundamentais.

Em primeiro lugar, desejo agradecer à minha orientadora, a Professora Zélia Barbosa, pela orientação valiosa e paciência ao longo de todo o processo. Os seus conhecimentos, contribuições e orientações foram fundamentais para aprimorar a qualidade deste projeto.

Gostaria de agradecer também à Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra, pela oportunidade de aprendizagem e crescimento académico. Por proporcionar o ambiente e os recursos necessários para a minha formação. Agradecer ainda a todos os professores, funcionários e instituições que contribuíram para a minha formação académica.

E ainda, gostaria de expressar a minha sincera gratidão também aos membros do júri, pelo tempo que dedicaram na avaliação deste trabalho.

À minha família, em especial aos meus pais, que sempre acreditaram em mim e me apoiaram ao longo dos anos, sou eternamente grata. O encorajamento e apoio foram a força motriz por trás da minha busca pelo conhecimento, pois sempre me disseram “o saber não ocupa lugar”. Agradecer também ao meu parceiro de vida pelo apoio incondicional nos desafios e momentos de dúvida.

Este trabalho representa não apenas o meu esforço, mas também o esforço coletivo das pessoas que me rodearam neste percurso, mais uma vez, obrigada a todos que desempenharam um papel fundamental nesta jornada.

Resumo

A demência, uma condição complexa e debilitante que impacta a função cognitiva e a qualidade de vida, tem suscitado preocupações quanto à sua associação com o uso prolongado de Inibidores da Bomba de Protões (IBPs). Estes medicamentos, frequentemente prescritos para tratar condições como refluxo gastroesofágico, úlcera péptica e dispepsia, têm sido alvo de questionamentos devido ao seu uso em condições não indicadas, podendo apresentar riscos associados ao desenvolvimento de demência, especialmente em idosos frequentemente submetidos a polimedicação.

Este estudo visa analisar as teorias propostas sobre a possível relação entre o uso de IBPs e o risco de demência. A compreensão desse cenário é crucial para fundamentar decisões clínicas e orientar a prática médica, proporcionando uma avaliação mais precisa dos benefícios e riscos associados a esses medicamentos. Deste modo, a revisão abrange uma análise crítica das evidências disponíveis, considerando artigos publicados entre 2015 e 2023, relacionados com o uso prolongado de IBPs e o risco de demência.

As evidências sobre a associação entre IBPs e demência são, até ao momento, inconsistentes. Estudos divergentes indicam um espectro variado de resultados, com algumas análises apontando para um aumento no risco, enquanto outras não encontram associação significativa. Limitações nos desenhos dos estudos, tais como tamanhos amostrais reduzidos e a interferência de cofatores, impactam a qualidade das conclusões obtidas.

Assim, torna-se imperativo acompanhar de perto os pacientes submetidos a uma terapia crónica com IBPs quanto a possíveis alterações na função cognitiva, particularmente em pacientes mais idosos, até que estudos adicionais possam estabelecer uma relação causal definitiva. Além disso, a decisão de prescrever ou continuar o uso de IBPs deve ser baseada numa avaliação cuidadosa dos benefícios e riscos para cada paciente individual, de forma a garantir a segurança e qualidade de vida daqueles que enfrentam os desafios da demência.

Palavras-Chave: Inibidores da Bomba de Protões; Efeitos Adversos; Demência; Uso prolongado

Abstract

Dementia, a complex and debilitating condition affecting cognitive function and quality of life, has raised concerns regarding its association with prolonged use of Proton Pump Inhibitors (PPIs). These medications, commonly prescribed for conditions such as gastroesophageal reflux, peptic ulcer, and dyspepsia, have come under scrutiny due to their use in non-indicated conditions, potentially posing risks associated with dementia development, especially in elderly individuals frequently undergoing polypharmacy.

This study aims to analyze proposed theories regarding the potential link between PPI use and the risk of dementia. Understanding this scenario is crucial for fundamental clinical decisions and guiding medical practice, providing a more accurate assessment of the benefits and risks associated with these medications. Thus, the review encompasses a critical analysis of available evidence, considering articles published between 2015 and 2023, related to the prolonged use of PPIs and the risk of dementia.

Evidence regarding the association between PPIs and dementia is, to date, inconsistent. Divergent studies indicate a varied spectrum of results, with some analyses suggesting an increased risk, while others find no significant association. Limitations in study designs, such as small sample sizes and the interference of confounding factors, impact the quality of the conclusions drawn.

Therefore, close monitoring of patients undergoing chronic PPI therapy for potential changes in cognitive function, particularly in older patients, becomes imperative until additional studies can establish a definitive causal relationship. Additionally, the decision to prescribe or continue PPI use should be based on a careful assessment of benefits and risks for each individual patient, ensuring the safety and quality of life of those facing the challenges of dementia.

Keywords: Proton Pump Inhibitors; Adverse Effects; Dementia; Long-term Use

Índice

Agradecimentos	I
Resumo.....	II
Abstract	III
Índice.....	IV
Índice de Figuras	V
Índice de Fluxograma e Tabelas	V
Lista de Abreviaturas.....	VI
1. Introdução.....	1
2. Estômago.....	3
3. Inibidores da Bomba de Protões	5
3.1. Indicações Terapêuticas.....	5
3.2. Mecanismo de Ação	6
3.3. Potenciais Efeitos Adversos	7
4. Demência.....	9
4.1. Etiologia e Epidemiologia	9
4.2. Fisiopatologia	9
4.3. Efeitos dos IBP na Demência.....	11
4.3.1. Beta-amiloide.....	11
4.3.2. Vitamina B12.....	12
4.3.3. Colina acetiltransferase	12
5. Metodologia	14
6. Resultados e Discussão	15
6.1. Associação da demência ao uso prolongado dos inibidores da bomba de protões.....	15
7. Conclusão	25
8. Referências Bibliográficas	26

Índice de Figuras

Figura 1: Subdivisão do estômago em quatro regiões fundamentais.	3
Figura 2: Regulação da secreção ácida, mediada pela ação coordenada de acetilcolina, gastrina e histamina.	4
Figura 3: Mecanismo de ação dos IBPs.	6

Índice de Fluxograma e Tabelas

Fluxograma 1: Processo de seleção de artigos.	14
Tabela 1: VITAMINS Mnemónica utilizada para o diagnóstico diferencial da demência.	13
Tabela 2: Resultados dos artigos selecionados que demonstram evidências relativamente à associação da demência ao uso prolongado de inibidores da bomba de protões.	15

Lista de Abreviaturas

AgeCoDe - Estudo Alemão sobre Envelhecimento, Cognição e Demência em Pacientes de Cuidados Primários

AINES - Anti-inflamatórios não esteroides

AOK - Allgemeine Ortskrankenkassen

ATP – Trifosfato de adenosina

CANTAB - Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (Bateria automatizada de testes neuropsicológicos de Cambridge)

CCK2Rs – Recetores de colecistocinina-2

ChAT – Enzima colina acetiltransferase

ECL – Células enterocromafins

EUA – Estados Unidos da América

FDA – Food and Drug Administration – Agência federal dos Estados Unidos responsável pela regulação e segurança de medicamentos, alimentos e dispositivos médicos

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

HSV – Vírus herpes simplex

IBP – Inibidores da Bomba de Protões

NMDA – N-Metil-D-Aspartato

OMS – Organização Mundial de Saúde

PAC – Pneumonia Adquirida na Comunidade

PPA – Proteína precursora de amiloide

PPI – Proton Pump Inhibitors (Inibidores da Bomba de Protões)

SNC – Sistema Nervoso Central

SNE – Sistema Nervoso Entérico

SNP – Sistema Nervoso Periférico

1. Introdução

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) estão entre as classes mais seguras de medicamentos amplamente empregadas por profissionais de saúde. Estes são a base no tratamento de doenças relacionadas com a hiperacidez, incluindo a doença do refluxo gastroesofágico, doença da úlcera péptica, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, e ainda podem ser utilizados na prevenção de complicações associadas ao uso de anti-inflamatórios não esteroides (1–3).

Os IBPs atuam mediante a redução da produção de ácido gástrico, promovendo a inibição da enzima hidrogénio/potássio ATPase, localizada nas células parietais gástricas. Este mecanismo de ação resulta no bloqueio efetivo da secreção ácida estomacal, impedindo, assim, a troca iónica de prótons H^+ e K^+ nesse contexto fisiológico específico (4–7).

Em virtude do seu baixo custo, alta disponibilidade e perfil de segurança favorável, os IBPs são frequentemente prescritos em uma variedade de contextos clínicos para os quais não se faz necessária a gestão de hipersecreção ácida. A tendência da sua prescrição tem experimentado um aumento notório, especialmente em regimes terapêuticos de longa duração, resultando, por vezes, em práticas de prescrição excessiva e utilização inadequada. Em diversos países, tais fármacos podem ser adquiridos sem necessidade de prescrição médica, disponíveis para compra direta “*over the counter*” (2,3,8,9).

Na ausência dos IBPs, a qualidade de vida de muitos pacientes seria substancialmente comprometida. Contudo, é imperativo reconhecer que nenhum fármaco é isento de efeitos secundários ou eventos adversos. O incremento observado na utilização de IBPs ao longo das últimas duas décadas tem suscitado preocupações acerca das possíveis implicações a longo prazo associadas a estes medicamentos (1).

Recentemente, diversos estudos têm levantado questões relevantes sobre efeitos adversos relacionados ao uso de IBPs. Essas considerações não apenas impactam os profissionais de saúde e suas práticas prescritivas, mas também despertam inquietações entre os pacientes, especialmente no que diz respeito à utilização prolongada desses medicamentos (1–3).

A FDA (Food and Drug Administration), a agência reguladora e licenciadora de fármacos e produtos médicos nos Estados Unidos da América (EUA), tem divulgado múltiplos comunicados referentes a eventos adversos e outras complicações associadas ao uso de IBPs. Estes alertas englobam uma variedade de questões, incluindo fraturas ósseas, deficiência de vitamina B12, interações com clopidogrel, infeções entéricas e hipomagnesemia. Recentemente, há uma focalização crescente nas preocupações relacionadas a efeitos cardiovasculares, doenças renais e demência (1,4,6).

A demência é uma síndrome clínica caracterizada por um amplo espectro de disfunções cognitivas que resultam em deterioração progressiva e crónica das habilidades sociais e ocupacionais. Conforme delineado no Relatório Mundial sobre Alzheimer, mais de 46,8 milhões de indivíduos globalmente apresentaram quadros demenciais em 2015, sendo projetado um aumento de aproximadamente 74,7 milhões de casos até o ano de 2030. Este incremento é atribuído, em grande medida, ao aumento do envelhecimento da população mundial (5,10).

Diante do prospetado aumento no número de casos de demência, os encargos financeiros representarão um desafio significativo para o sistema de saúde no futuro. Atualmente, tal síndrome já impõe um custo anual da ordem de 18 milhões de dólares nos EUA (5,10).

Dentro do espectro das condições demenciais, uma diversidade de tipos e formas coexiste. Essas variações incluem, entre outros, a doença de Alzheimer, Demência Vascular, Demência com Corpos de Lewy e Demência Frontotemporal. A Doença de Alzheimer, em particular, destaca-se como a forma mais comum, contribuindo significativamente para a maioria dos casos de demência, geralmente representando entre 50% e 70% das ocorrências. A sua incidência demonstra um incremento concomitante ao avanço etário (5).

A utilização inadequada de IBPs emerge como uma preocupação significativa na população geriátrica, uma vez que indivíduos nessa faixa etária frequentemente apresentam múltiplas comorbilidades e são submetidos a regimes polifarmacológicos, aumentando assim a propensão a riscos acrescidos de efeitos adversos a longo prazo associados a esses medicamentos (9,11).

Face ao impacto substancial, tanto económico tanto social, que a demência exerce sobre a sociedade, a Organização Mundial de Saúde (OMS) categorizou a demência como uma prioridade de saúde pública. Destaca-se, assim, a relevância crucial da pesquisa e esclarecimento acerca da associação entre demência e o uso prolongado de IBPs (5).

Deste modo, o propósito delineado neste estudo é realizar uma avaliação metódica da qualidade dos dados disponíveis e sintetizar as informações pertinentes à demência vinculada ao uso prolongado de IBPs, com o intuito de determinar se a literatura mais recente tem contribuído com novos dados válidos acerca da associação reportada.

Será empreendida uma análise dos potenciais mecanismos pelos quais os IBPs podem influenciar o desenvolvimento da demência. Esta abordagem visa aprimorar a compreensão e fornecer aos profissionais de saúde uma perspetiva mais informada, permitindo-lhes contextualizar os dados de maneira abrangente.

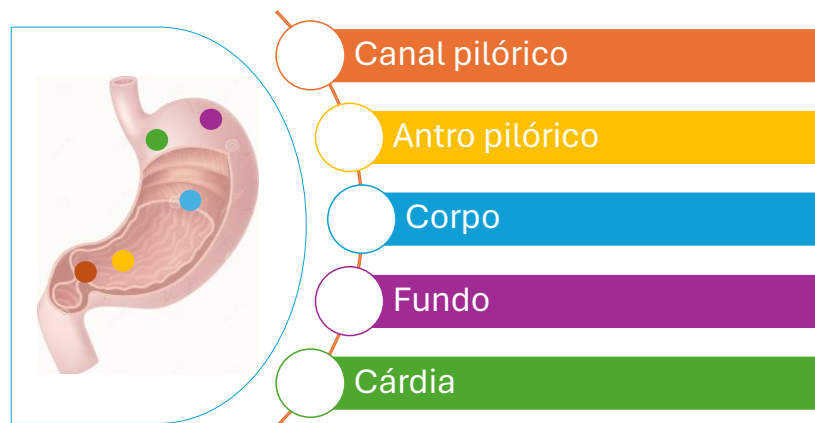
2. Estômago

O estômago, um órgão constituinte do sistema digestivo, está situado na região abaixo do diafragma, sendo caracterizado como um segmento dilatado do canal alimentar, compreendendo tanto o tubo digestivo quanto as glândulas anexas (12,13).

Uma das funções preponderantes do estômago consiste na armazenagem, trituração e distribuição de alimentos parcialmente digeridos ao intestino para subsequente processo de digestão e absorção, empregando tanto a digestão química quanto a mecânica. Além disso, o estômago exerce controlo sobre os estados de apetite e saciedade, marcando o início do processo de digestão de proteínas (12,14).

O estômago, tal como representado na **Figura 1**, pode ser subdividido em quatro regiões fundamentais: a cárdia, correspondendo à área de transição entre o esófago; o fundo, situado superiormente e deslocado para a esquerda; o corpo, localizado centralmente; e o canal pilórico, que representa a porção terminal do antro e mantém continuidade com o duodeno (12,13).

Figura 1: Subdivisão do estômago em quatro regiões fundamentais.



Fonte: Imagem baseada no site: <https://www.kenhub.com/pt/library/anatomia/estomago>

A função primordial do estômago reside na secreção de ácido gástrico, desempenhando múltiplos propósitos, incluindo a eliminação de microorganismos, a prevenção do supercrescimento bacteriano, a modulação do microbioma intestinal, a facilitação da digestão de proteínas e a promoção da absorção de ferro, cálcio e vitamina B12 (15,16).

O estômago humano apresenta uma subdivisão em duas regiões funcionais distintas: as glândulas oxínticas, localizadas no corpo e fundo, e as glândulas pilóricas, situadas no antro. As glândulas oxínticas abrigam diferentes tipos de células, cada uma com funções específicas. As células parietais são responsáveis pela secreção de ácido clorídrico (HCl) e fator intrínseco; as células principais, também conhecidas como zimogénicas, libertam pepsinogénio, a forma inativa da enzima pepsina; as células mucosas secretam muco e iões bicarbonato; as células enterocromafins (ECL) são

responsáveis pela secreção de histamina; e as células D, por sua vez, secretam somatostatina, o principal inibidor da secreção ácida (13,17).

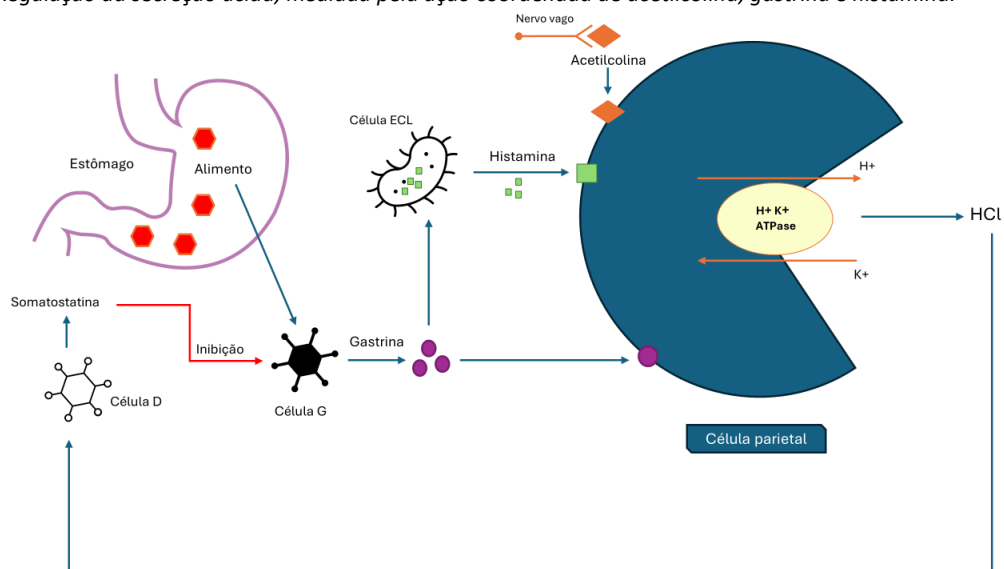
Por outro lado, as glândulas pilóricas são constituídas por células D, células mucosas e células G, que libertam gastrina em resposta a estímulos. A gastrina é considerada o principal estimulante hormonal da secreção ácida no estômago humano (13,17).

A ingestão de alimentos desencadeia a produção de gastrina pelo estômago, a qual se une aos recetores de colecistocinina-2 (CCK2Rs) presentes nas células enterocromafins (ECL). Este processo resulta na secreção de histamina pelas células ECL, sendo que a histamina, por sua vez, difunde-se para as células parietais adjacentes. Ao ligar-se aos recetores de histamina H2 nessas células parietais, a histamina ativa a bomba de prótons, estimulando, assim, a secreção de ácido clorídrico (12).

As células de somatostatina nas glândulas pilóricas exercem uma restrição tónica parácrina sobre a secreção de gastrina. Nas glândulas oxínticas, a somatostatina inibe de forma tónica as secreções das células ECL e das células parietais. A eliminação dessa restrição, por exemplo, através da ativação de neurónios colinérgicos, resulta em um aumento na secreção ácida (12,17).

A regulação da secreção ácida, mediada pela ação coordenada de acetilcolina, gastrina e histamina, é desencadeada por estímulos fisiológicos, predominantemente sob a influência do sistema nervoso entérico (SNE), tal como demonstrado na **Figura 2**. A estimulação parassimpática dos neurónios, mediante conexões diretas com os recetores muscarínicos M3 (que têm sua origem no tronco encefálico e terminam nas células da mucosa gástrica), culmina na libertação do neurotransmissor acetilcolina por meio dos neurónios pós-ganglionares do nervo vago, exemplificado na **Figura 3**. Essa resposta simultânea promove a secreção das células principais, bem como a produção de gastrina e histamina, resultando em um aumento na atividade secretora das células parietais (12–14,17).

Figura 2: Regulação da secreção ácida, mediada pela ação coordenada de acetilcolina, gastrina e histamina.



Fonte: Imagem baseada no site: <https://www.igastroped.com.br/gastrites/>.

3. Inibidores da Bomba de Protões

Desde a introdução do primeiro IBP no final da década de 1980, o omeprazol, o uso desta classe terapêutica tem experimentado um aumento substancial. Os IBPs tornaram-se um dos grupos de medicamentos mais amplamente prescritos globalmente, tanto em ambientes ambulatoriais quanto hospitalares. Devido à sua eficácia notável combinada com uma toxicidade reduzida, esses fármacos frequentemente são utilizados de maneira crónica na prática clínica diária, muitas vezes sem justificativa médica. No entanto, observa-se uma elevada prevalência de prescrições inadequadas, seja por razões mal definidas ou para condições em que essa classe de medicamentos não demonstrou benefícios clínicos substanciais, refletindo uma estimativa que varia entre 25% e 75% de prescrições consideradas inapropriadas (7,18,19).

Subsequentemente, diversas moléculas pertencentes à classe dos IBPs foram introduzidas globalmente, incluindo esomeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, rabeprazol, pantoprazol, dexrabeprazol e ilaprazol. De acordo com uma análise de mercado conduzida pelo Infarmed no período de janeiro a junho de 2023, o princípio ativo mais amplamente consumido dentro deste grupo terapêutico em ambientes hospitalares foi o pantoprazol (3,10).

Este grupo terapêutico exerce a sua ação predominantemente como supressor da acidez gástrica. Apesar de as várias moléculas agirem de maneira análoga ao inibir a secreção ativa de ácido nas células parietais, apresentam diferenças distintas em relação às propriedades farmacocinéticas, metabolismo e indicações clínicas aprovadas tanto pelo Infarmed como pela FDA (20).

Alguns princípios ativos desta classe terapêutica possuem formulações destinadas à administração intravenosa, além das formulações orais. Entretanto, em Portugal, apenas o pantoprazol, o esomeprazol e o omeprazol foram autorizados pelo Infarmed para administração intravenosa (3).

3.1. Indicações Terapêuticas

Os IBP são indicados para o tratamento de diversas patologias do trato gastrointestinal, abrangendo condições como úlceras pépticas e duodenais, esofagite erosiva, distúrbio do refluxo gastroesofágico, dispepsia induzida por anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), erradicação do *Helicobacter pylori* e condições hipersecretoras, a exemplo da síndrome de Zollinger-Ellison (7,11,18,19,21).

No contexto das úlceras duodenais, a duração do tratamento pode variar entre duas a oito semanas, sendo este intervalo determinado pela gravidade da úlcera, a dosagem administrada, a molécula específica do IBP empregado, e a resposta individual do paciente à terapia (3,18).

A utilização de IBPs, seja por prescrição médica ou automedicação, frequentemente ocorre sem uma indicação clara, sendo a motivação mais comum associada à prevenção de danos gastrointestinais em pacientes com baixo ou nenhum risco aparente de doença (2,3).

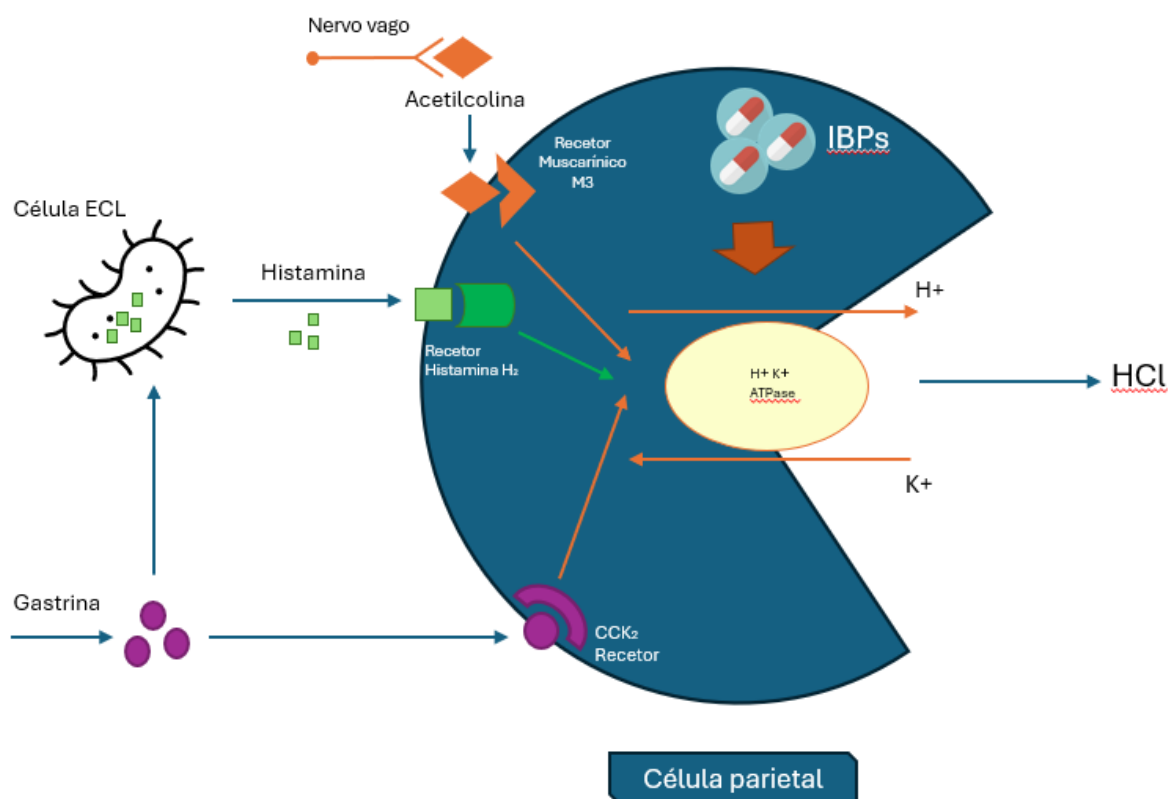
Adicionalmente, observa-se uma prescrição frequente de IBPs para pacientes, mesmo na ausência de confirmação de efeitos gastrointestinais adversos relacionados a medicamentos. Este cenário é particularmente evidente na população idosa, caracterizada por uma maior polimedicação, resultando na prescrição recorrente de IBPs para uso prolongado (3,21,22).

Devido ao incremento na frequência e duração do tratamento, tem-se observado uma associação de alguns efeitos adversos aos efeitos prolongados da supressão ácida destacando-se a hipocloridria. Esta condição pode contribuir para deficiências na absorção de nutrientes ou favorecer a suscetibilidade a infeções (3).

3.2. Mecanismo de Ação

O alvo terapêutico desta classe de fármacos é a bomba de prótons, à qual se ligam de forma irreversível, resultando na inibição da produção de ácido pelas células parietais, tal como exemplificado na **Figura 3**. A bomba de prótons, uma ATPase presente na membrana das células parietais, desempenha um papel crucial na síntese ácida gástrica ao facilitar a troca de iões de hidrogénio no lúmen gástrico por iões de potássio no meio intracelular (18).

Figura 3: Mecanismo de ação dos IBPs.



Fonte: Imagem baseada no site: <https://www.igastroped.com.br/gastrites/>.

Após a absorção dos IBPs, que são derivados de benzimidazol substituídos, ao entrarem na corrente sanguínea, alcançam as células parietais e se acumulam nos compartimentos ácidos intracelulares, como os canículos secretores. Nesses locais, ocorre a sua transformação em sulfenamidas mediante uma reação de ionização catalisada por ácido clorídrico (HCl). Subsequentemente, as sulfenamidas estabelecem ligações covalentes com os grupos sulfidrilo presentes nos resíduos de cisteína localizados no meio extracelular da bomba de prótons (12,13).

A restauração da atividade secretora somente pode ocorrer mediante a síntese de novas ATPases, uma vez que a inibição promovida pelos IBPs é irreversível. Esta característica fundamenta a superior eficácia dos IBPs em comparação com outros medicamentos que modificam a supressão ácida (12,13).

3.3. Potenciais Efeitos Adversos

Os IBPs apresentam efeitos adversos, refletindo a realidade inerente a qualquer classe medicamentosa. Desde a sua introdução no mercado, tem havido um aumento na conscientização acerca desses potenciais efeitos indesejados (18).

Globalmente, considera-se que os IBPs possuem uma incidência reduzida de efeitos adversos, uma vez que, geralmente, são bem tolerados pelos pacientes, e estes experienciam poucas manifestações indesejadas decorrentes do uso de IBPs a curto prazo. Estas podem incluir cefaleias, erupções cutâneas, tonturas e sintomas gastrointestinais como náuseas, dor abdominal, flatulência, obstipação e diarreia (7).

Este grupo terapêutico é frequentemente administrado em dose única diária, exibindo uma influência prolongada na secreção ácida ao longo de dois a três dias. Esta característica justifica a prescrição contínua como uma terapia a longo prazo. A acidificação gástrica, como previamente mencionado, representa um mecanismo defensivo contra microorganismos externos e internos, tornando a supressão crónica desse ácido uma condição propensa a manifestações adversas (15,16).

A FDA emitiu alertas de segurança relacionados ao aumento do risco de fraturas associadas à osteoporose e à infeção por *Clostridium difficile* no contexto do uso de IBPs. A supressão ácida desencadeada por esses medicamentos interfere na absorção de cálcio, cuja inibição pode estar correlacionada com o desenvolvimento de osteoporose e fraturas ósseas. Além disso, a modulação do ambiente ácido gástrico pode impactar a composição do microbioma intestinal, culminando em complicações como má absorção, infeções entéricas e infeções extraintestinais (11,18).

Os IBP também se associam ao desenvolvimento de hiperplasia de células parietais, à formação de pólipos nas glândulas gástricas e desempenham um papel no obscurecimento dos sintomas de cancro gástrico. A ocorrência de pólipos pode manifestar-se independentemente da presença ou ausência de infeção por *Helicobacter pylori*; no entanto, a erradicação desta bactéria e a descontinuação do uso de IBPs resultam na regressão da formação poliposa (16).

No entanto, nos últimos vinte anos, emergiram efeitos adversos, notadamente o incremento do risco de pneumonia adquirida na comunidade (PAC), deficiência de Vitamina B12 e, mais recentemente, associações com doença renal e demência. O fenómeno demencial, em particular, representa um efeito adverso de preocupação significativa em idosos, dada a elevada suscetibilidade dessa população ao seu desenvolvimento (11,18,19).

4. Demência

4.1. Etiologia e Epidemiologia

A demência é frequentemente definida como um distúrbio cognitivo progressivo que culmina na perda de autonomia funcional. Este distúrbio silencioso é marcado pela deterioração gradual da capacidade cognitiva, exercendo um impacto substancial no indivíduo e comprometendo suas habilidades para viver de maneira autónoma (19,21,23).

Normalmente, a demência é conceptualizada como uma síndrome adquirida cuja etiologia é multifatorial, e envolve uma interação complexa de fatores genéticos e ambientais. Os principais determinantes de risco associados ao desenvolvimento da demência incluem a idade avançada, predisposição genética e a presença de doença vascular sistémica (23,24).

Trata-se de um distúrbio intrinsecamente associado à idade, evidenciando um aumento na incidência à medida que se avança na faixa etária. As estimativas globais de prevalência para a demência indicam uma taxa de 7% em indivíduos com mais de 65 anos, com uma prevalência ligeiramente superior, situando-se entre 8 a 10%, em países desenvolvidos, devido à prolongada expectativa de vida nesses contextos (19,21,23,24).

Em decorrência do processo global de envelhecimento populacional, estima-se que aproximadamente 50 milhões de indivíduos em todo o mundo estejam atualmente afetados pela demência, com a adição anual de cerca de 10 milhões de novos casos. Projeções indicam que até o ano de 2040, a incidência global desse distúrbio alcance aproximadamente 80 milhões de casos (19,21).

Este distúrbio é caracterizado por alterações em diversas funções cerebrais, incluindo perda de memória, comprometimento do pensamento cognitivo, desorientação, diminuição da capacidade de compreensão, além de déficits na aprendizagem e na execução de tarefas diárias. Neste contexto, o órgão primariamente afetado é o cérebro (19,23,24).

Atualmente, não se dispõe de uma cura definitiva para a demência, e os agentes farmacológicos aprovados para o seu tratamento são limitados, procurando primariamente retardar periodicamente a progressão da doença, embora demonstrem eficácia limitada na reversão do declínio cognitivo. Dada a magnitude do impacto económico e social associado a esta síndrome, as estratégias principais para mitigar o aumento da sua incidência incluem a implementação de medidas de prevenção primária e a identificação de fatores de risco passíveis de intervenção (23,24).

4.2. Fisiopatologia

A demência pode ser atribuída a diversas causas, sendo possível uma simplificação conceitual mediante a consideração de dois tipos principais de doenças: as neurodegenerativas, anteriormente designadas como irreversíveis, e as não neurodegenerativas, previamente

denominadas por potencialmente reversíveis. Contudo, é importante observar que os pacientes com demência frequentemente apresentam uma coexistência de condições tanto neurodegenerativas quanto não neurodegenerativas, contribuindo para a manifestação concorrente de deficiências cognitivas (24).

A generalidade das demências nos idosos é causada por algum grau de neurodegeneração, entre as mais comuns, destacam-se a doença de Alzheimer, demência de Corpos de Lewy, demência vascular, degeneração frontotemporal dos lóbulos e doença de Parkinson (23,24).

A doença de Alzheimer, preponderante a partir da meia-idade, exibe uma prevalência estimada de 5% a 6% entre indivíduos de 65 anos. A sua apresentação clínica caracteriza-se por um declínio gradual e progressivo da memória, adicionalmente, podem ainda se evidenciar sintomas comportamentais, viso-espaciais e linguísticos dominantes em outras variantes menos comuns da doença. A sobrevivência média após o início dos sintomas é tipicamente de 10 a 12 anos, refletindo a natureza crónica e debilitante da patologia (23,24).

Os modelos contemporâneos da doença de Alzheimer incorporam uma fase pré-clínica, caracterizada pela progressiva acumulação de placas neuríticas ricas em β -amiloide e emaranhados neurofibrilares, manifestando-se no mínimo 20 anos antes da instauração sintomática. Biomarcadores no líquido cerebrospinal evidenciam reduções nos níveis da proteína β -amiloide 42, fenómeno que pode ser atribuído à deposição molecular nas placas amiloides ou à deficiente depuração de β -amiloide 42 do parênquima cerebral desses indivíduos. Adicionalmente, esses biomarcadores revelam aumentos nos níveis da proteína tau fosforilada, principal constituinte dos emaranhados neurofibrilares, e da proteína β -amiloide acumulada nas placas neuríticas. Esses achados contribuem para a compreensão das bases fisiopatológicas da doença, proporcionando entendimentos valiosos para estratégias diagnósticas e terapêuticas (3,10,23,24).

Os inibidores da colinesterase, como donepezilo e rivastigmina, juntamente com um antagonista do recetor de NMDA, como memantine, constituem a farmacoterapia corrente para a abordagem da doença de Alzheimer. Contudo, é crucial salientar que tais agentes farmacológicos não demonstram modificar a trajetória global do declínio cognitivo, exercendo, em vez disso, efeitos potenciais na melhoria dos sintomas cognitivos e comportamentais. Este feito benéfico, contudo, é geralmente limitado a períodos temporais que variam de 6 meses a vários anos, indicando uma eficácia que pode ser de duração limitada em face da progressão intrínseca da patologia (10,24).

Diversas doenças neurodegenerativas distinguem-se pela agregação patológica de agregados de alfa-sinucleína em neurónios e outras células do sistema nervoso. Este perfil patológico é observado em condições como a demência de Corpos de Lewy e a doença de Parkinson. A demência de Corpos de Lewy emerge como provavelmente a segunda forma mais comum de demência degenerativa, sucedendo a doença de Alzheimer em termos de prevalência (24).

As etiologias mais frequentes de comprometimento cognitivo leve não associado a processos neurodegenerativos que podem manifestar-se ao longo da vida incluem deficiências vitamínicas notadamente de Vitamina B12 e Tiamina, hipotireoidismo, hidrocefalia de pressão normal, alcoolismo, disfunção cognitiva relacionada à quimioterapia, condições infecciosas, presença de

massas intracranianas, como tumores cerebrais, lesões cerebrais traumáticas, e distúrbios psiquiátricos, tais como depressão ou ansiedade profunda (3,23,24).

O diagnóstico da demência requer a abordagem de quatro componentes fundamentais: uma anamnese clínica abrangente, um exame neurológico incluindo uma avaliação do estado mental, análises laboratoriais seletivas destinadas a identificar anomalias metabólicas ou fisiológicas pertinentes, e um exame estrutural do cérebro, com preferência pela ressonância magnética. A avaliação do estado mental deve abranger diversos domínios funcionais cognitivos, tais como atenção, memória, habilidades viso-espaciais, função motora e competência comportamental social (5,23,24).

4.3. Efeitos dos IBPs na Demência

Estudos referem que o uso prolongado de IBPs pode ser um risco para o desenvolvimento de demência, pois podem diminuir a capacidade cognitiva em consequência do aumento dos níveis de β -amiloide no cérebro de camundongos, ao afetar as enzimas β - e γ -secretases ou pela regulação da degradação de β -amiloide pelos lisossomas da microglia. Além disso, observou-se que o uso prolongado de IBPs pode resultar em deficiência de Vitamina B12, corroborando evidências de prejuízo na capacidade cognitiva. Recentemente, um novo mecanismo potencial foi sugerido, relacionado à ação anticolinérgica desses fármacos, que envolve a inibição reversível da enzima colina acetiltransferase (ChAT) (1,13).

4.3.1. Beta-amiloide

A proposta da hipótese que vincula o uso de IBPs, notadamente em pacientes idosos, a um aumento do risco de demência fundamenta-se na observação dos efeitos desses agentes no metabolismo amiloide em modelos animais. Os IBPs, caracterizados por sua elevada lipofilicidade, detêm a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, conferindo-lhes a habilidade de intervir nos processos metabólicos responsáveis tanto pela produção quanto pela degradação de β -amiloide no SNC (5,6,8,10).

A doença de Alzheimer é caracterizada histologicamente pelo aumento da deposição extracelular de peptídeos β -amiloide, fenómeno observado analogamente nos cérebros de camundongos expostos a IBPs. A produção de β -amiloide materializa-se por meio da clivagem da proteína precursora amiloide (PPA) pelas enzimas β -, γ -secretase; os IBPs demonstram a capacidade de potencializar a atividade dessas enzimas, resultando num aumento concomitante da produção de β -amiloide no âmbito do SNC (4,5,10).

Outro mecanismo envolve os lisossomas da microglia, organelos onde ocorre a fase terminal da degradação de β -amiloide. A atividade desses lisossomas é sensível ao pH devido à presença de uma ATPase vacuolar na sua membrana, análoga à encontrada na mucosa gástrica, responsável por manter o ambiente interno do organelo ácido ao extrair iões H^+ do meio extracelular. Os IBPs

possuem a capacidade de inibir essas bombas de prótons, resultando na redução da degradação de β -amiloide e, por conseguinte, contribuindo para sua acumulação (3,5).

4.3.2. Vitamina B12

O ácido gástrico desempenha um papel crucial na absorção de vitaminas e minerais pelo estômago. A inibição prolongada da secreção ácida, interferindo nesse processo, pode resultar em efeitos adversos na assimilação de micronutrientes (8,10,13,16).

A Vitamina B12 representa um dos micronutrientes suscetíveis a essa interferência. Trata-se de uma molécula hidrossolúvel presente predominantemente em fontes alimentares de origem animal. Essa vitamina desempenha um papel crucial na síntese de DNA, na formação de eritrócitos e na constituição da mielina, a bainha lipídica que protege as fibras nervosas. A prevalência da deficiência de Vitamina B12 varia entre 5% e 40%, sendo os indivíduos idosos particularmente vulneráveis, dado que o envelhecimento está associado a um aumento na incidência dessa deficiência (4,8,10).

O ácido gástrico desempenha um papel crucial na separação da ligação entre a Vitamina B12 e as proteínas alimentares, permitindo, assim, a libertação da vitamina para se associar ao fator intrínseco. Este último é uma glicoproteína produzida pelas células parietais gástricas e, subsequentemente, é absorvido no íleo terminal do intestino delgado. Em virtude do mecanismo de ação dos IBPs, os níveis séricos de Vitamina B12 podem ser comprometidos, culminando em um estado deficitário dessa vitamina (8,13,16).

Para além de elevar o pH gástrico pela inibição da secreção ácida, os IBPs exercem influência direta sobre o microambiente gástrico ao alvejar de forma direta as bombas de prótons presentes em bactérias e fungos. Como resultado, o microbioma intestinal experimenta alterações substanciais e, possivelmente, prejudiciais à absorção de Vitamina B12 no íleo (4,16).

4.3.3. Colina acetiltransferase

O sistema colinérgico, disseminado extensamente no organismo, desempenha funções reguladoras em variados processos fisiológicos e órgãos. Uma característica incontestável numa gama de doenças neurodegenerativas é a degeneração das redes neuronais colinérgicas, evidenciada, por exemplo, na doença de Alzheimer, demência com Corpos de Lewy e doença de Parkinson (25).

Relatórios clínicos têm observado uma acumulação intracelular de β -amiloide em neurónios motores da medula espinhal em pacientes com demência, sugerindo uma inter-relação entre peptídeos β -amiloide, o sistema colinérgico e a integridade neuronal. De maneira similar, a manifestação precoce de fraqueza muscular em alguns subtipos de demência sugere um impacto nos neurónios motores colinérgicos ao longo do curso da doença. Além disso, tanto as atividades colinérgicas neuronais como não neuronais exibem declínio concomitante com o avanço da idade, emergindo como um fator significativo de risco para o desenvolvimento de demência (25).

Estudos *in vitro* têm investigado a interação entre diferentes IBPs e a ChAT, enzima responsável pela síntese de acetilcolina. As conclusões destas pesquisas indicam que os IBPs são inibidores seletivos e reversíveis da ChAT, resultando numa manifestação de atividade anticolinérgica (1,25).

Em consonância com essa hipótese, estão os resultados de vários estudos farmacoepidemiológicos, os quais relatam que a exposição prolongada e cumulativa a medicamentos com propriedades anticolinérgicas não apenas induz sintomas clínicos semelhantes aos da demência, mas também está associada a um aumento na incidência desta condição. A **Tabela 1** subsequente fornece uma mnemónica empregada para o diagnóstico diferencial da demência, abrangendo síndromes de deterioração cognitiva rápida. Nesta tabela, destaca-se a iatrogenia como uma das causas possíveis, que retrata a ocorrência de problemas de saúde originados por intervenções médicas, incluindo efeitos adversos associados a medicamentos, notadamente os de carácter anticolinérgico (23,25).

Tabela 1: VITAMINS Mnemónica utilizada para o diagnóstico diferencial da demência.

Vascular
• Múltiplas infarções, demência por infarto estratégico, malformações arteriovenosas e fístulas, encefalopatia hipertensiva.
Infeção
• Neurosífilis, doença de Whipple, doença de Lyme, encefalite viral incluindo HIV e HSV, <i>coccidioidomycose</i> e outras infeções fúngicas.
Tóxico-metabólico
• Encefalopatia de Wernicke, síndrome de desmielinização osmótica, encefalopatia hepática, porfíria intermitente aguda, leucoencefalopatia e erros inatos do metabolismo.
Autoimune
• Encefalite autoimune (paraneoplástica ou não), encefalomielite aguda disseminada, cerebrite lúpica, sarcoidose.
Malignidade
• <i>Gliomatosis cerebri</i> , linfoma do SNC, metástases.
Iatrogénico
• Medicação psicotrópica, especialmente com polifarmácia, anticolinérgicos.
Neurodegenerativa
• Doença de Jakob-Creutzfeldt, doença de Alzheimer, demência com corpos de Lewy, demência frontotemporal variante comportamental, paralisia supranuclear progressiva, degeneração corticobasal.
Sistémica/convulsões/estrutural
• Sarcoidose, estado epiléptico não convulsivo, hidrocefalia, hipotensão intracraniana espontânea.

Fonte: (23)

5. Metodologia

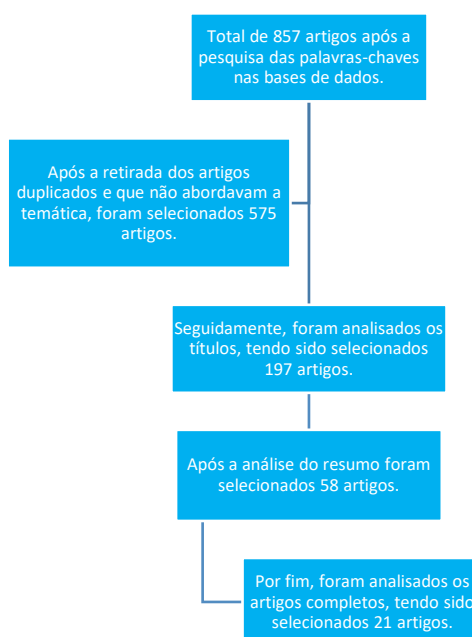
Para a elaboração desta monografia efetuou-se uma revisão bibliográfica clássica de artigos científicos publicados nas bases de dados *Pubmed*, *B-on* e *Google Scholar*, recorrendo às seguintes palavras-chaves, de forma individual e/ou combinadas, em português e inglês: Inibidores da Bomba de Protões; Efeitos Adversos; Demência; Uso prolongado. As combinações utilizadas foram: “Inibidores da Bomba de Protões e Demência”, “Inibidores da Bomba de Protões e Demência e Efeitos Adversos” e “Inibidores da Bomba de Protões e Demência e Efeitos Adversos e Uso Prolongado”.

A Pesquisa bibliográfica foi realizada entre os meses de julho de 2021 e outubro de 2023. Os artigos selecionados foram limitados no tempo e idioma, sendo considerados apenas os artigos de acesso gratuito publicados no período de 2015 até 2023, escritos em inglês, português e espanhol.

Após a eliminação de artigos duplicados e que não se alinham com a temática proposta, os restantes artigos passaram por uma análise criteriosa. Inicialmente, a avaliação começou pelo título de cada artigo, permitindo uma triagem inicial com base na relevância aparente do conteúdo. Em seguida, uma análise mais aprofundada foi conduzida utilizando os resumos, proporcionando uma compreensão mais detalhada dos objetivos, metodologias e conclusões de cada estudo. Por fim, os artigos selecionados foram examinados integralmente, permitindo uma análise abrangente de seus contextos, resultados e discussões. Nesta fase, foram identificados e incluídos 21 artigos científicos.

Além disso, para garantir uma abordagem abrangente, as listas de referência de cada artigo foram minuciosamente examinadas. Este processo visou identificar possíveis publicações adicionais que não haviam sido inicialmente capturadas durante a busca inicial, enriquecendo assim a base de dados e assegurando a inclusão de 31 artigos relevantes para o desenvolvimento do presente estudo.

Fluxograma 1: Processo de seleção de artigos.



6. Resultados e Discussão

6.1. Associação da demência ao uso prolongado dos inibidores da bomba de protões

A correlação entre demência e a utilização prolongada de inibidores da bomba de protões tem sido objeto de investigação e discussão no âmbito da comunidade médica. Esta relação complexa envolve uma diversidade de variáveis e permanece, até ao momento, parcialmente elucidada. Na **Tabela 2**, são concisamente apresentados os principais resultados provenientes de 21 artigos de revisão derivados da pesquisa bibliográfica conduzida.

Tabela 2: Resultados dos artigos selecionados que demonstram evidências relativamente à associação da demência ao uso prolongado de inibidores da bomba de protões.

Referência bibliográfica	Tipo de estudo e nome (se aplicável)	População do estudo	Fármaco e dose (se aplicável)	Evidência encontrada	
				Relativamente à demência	Relativamente à deficiência de Vitamina B12
(1)(3-5)(8)(10)(16)(18)(19)(21)(22)(26)(28)(30)(31)	Coorte prospetiva longitudinal e multicêntrica; “Estudo Alemão sobre Envelhecimento, Cognição e Demência em Pacientes de Cuidados Primários (AgeCoDe)”.	3 327 pacientes com mais de 75 anos, de unidades de cuidados primários na Alemanha.	IBPs	Aumento no risco de incidência de demência (<i>Hazard Ratio</i> 1,38) em comparação com a não utilização de IBPs.	Não aplicável
(1-6)(8)(10)(15)(16)(18)(19)(21)(26)(28)(30)(31)	Coorte longitudinal.	73 679 pacientes com mais de 75 anos provenientes da seguradora de saúde alemã, Allgemeine Ortskrankassen (AOK).	IBPs	<i>Hazard Ratio</i> de 1,44 para a incidência de demência em pacientes usuários de IBPs em comparação com não usuários.	Não aplicável
(2-4)(6)(16)(26)(31)	Caso-controlo retrospectivo observacional.	70 718 casos do Registo Nacional de Saúde Finlandês.	IBPs	Não encontraram associação significativa entre IBPs e doença de Alzheimer (<i>Odds Ratio</i> 0,99)	Não aplicável
(2)(4-6)(26)(27)(31)	Coorte retrospectivo; “Nurses’ Health Study II”.	13 864 participantes	IBPs	Não observaram qualquer associação entre a terapia com IBPs e o comprometimento da função cognitiva.	Não aplicável
(2)(6)(28)(31)	Coorte observacional retrospectiva.	10 486 pacientes com idade superior a 50 anos.	IBPs	Não observaram qualquer associação entre IBPs e doença de Alzheimer.	Não aplicável
(2)(21)(27)(28)(31)	Coorte prospetivo	3 484 pacientes com idade superior a 65 anos, dos Estados Unidos.	IBPs	O uso de IBPs não estava associado ao risco de demência, mesmo para pessoas com alta exposição cumulativa a IBPs.	Não aplicável

(2)	Ensaio Clínico randomizado; "SOPRAN study".	155 pacientes com idade mediana de 54 anos, dos quais 75% são homens.	Omeprazol, 20mg ou 40mg por dia.	Não aplicável	Não foi evidenciado diferença nos níveis de Vitamina B12 em pacientes com IBPs em comparação com a cirurgia anti-refluxo, no período de 12 anos.
(2)	Ensaio Clínico randomizado; "LOTUS study".	266 pacientes com idade mediana de 46 anos, dos quais 75% são homens.	Esomeprazol, 20mg ou 40 mg por dia, ou 20mg duas vezes por dia.	Não aplicável	Não foi evidenciado diferença nos níveis de Vitamina B12 em pacientes com IBPs em comparação com a cirurgia anti-refluxo, no período de 5 anos.
(3-6)(8)(16)(18)(26)	Caso-controlo	População Kaiser Permanente Northern California, 25 956 pacientes com deficiência de vitamina B12 em comparação com 185 199 pacientes sem deficiência de vitamina B12.	IBPs	Não aplicável	O uso prolongado de IBPs por mais de 2 anos estava associado a um aumento no risco de deficiência de vitamina B12 (<i>Odds Ratio</i> 1,65).
(3)(5)(8)(15)	Caso-controlo	125 pacientes usuários de IBPs por mais de 3 anos, com idade superior a 65.	IBPs	Não aplicável	Não encontrou diferenças nos níveis de vitamina B12 entre usuários e não usuários de IBPs.
(3-5)(10)(15)(16)(18)(19)(21)(22)(30)	Estudo pré-clínico	Células de ovário de hamster chinês transfetadas com versões selvagens de proteínas precursoras de amiloide e presenilina 1.	Lansoprazol	Lansoprazol aumentou os níveis de β -amiloide ao atuar como modulador inverso da γ -secretase, alterando o sítio de clivagem desta enzima.	Não aplicável
(5)(10)(21)(28)(30)	Coorte prospetivo	População Asiática, um total de 15 726 pacientes, dos quais 7 863 eram usuários de IBPs.	IBPs	Associação do uso de IBPs com risco de demência (<i>Hazard Ratio</i> 1,22)	Não aplicável
(5)(21)(28)	Caso-controlo	148 usuários de IBPs com pelo menos 65 anos de idade, contra um grupo controlo de não usuários.	IBPs	Num período de 8 meses verificaram uma associação entre o uso de IBPs e o risco de demência.	Não aplicável
(5)(10)	Caso-controlo	11 956 pacientes com diagnóstico inicial de demência, dos cuidados primários da Alemanha.	IBPs	Num período de 4 anos, identificaram uma redução estatisticamente significativa na incidência de demência associada ao uso de IBPs.	Não aplicável
(5)(10)(25)(28)	Caso-controlo	60 participantes saudáveis entre os 20 e 26 anos, sem histórico de limitações	Grupo 1 – omeprazol 40mg/dia; grupo 2 – lansoprazol 30mg/dia; grupo 3	Utilizando o <i>software</i> CANTAB, descobriram que o uso de diferentes IBPs pode influenciar	Não aplicável

		psicológicas, e sem consumirem IBPs pelo menos 3 meses antes do estudo.	– rabeprazol 20mg/dia; grupo 4 – pantoprazol 40mg/dia; grupo 5 – esomeprazol 40mg/dia; grupo 6 – placebo.	diversos aspetos da capacidade cognitiva.	
(10)	Observacional longitudinal	884 pacientes de uso regular de IBPs, 1 925 de uso intermitente, e 7 677 não usuários, com 50 anos de idade ou mais, em centros de terapia para doença de Alzheimer.	IBPs	O uso contínuo de IBPs em comparação com o não uso, não evidenciou risco de demência (<i>Hazard Ratio</i> 0,78), nem de Alzheimer (<i>Hazard Ratio</i> 0,82)	Não aplicável
(16)	Coorte prospetivo	9 045 gémeos dinamarqueses.	IBPs	Não foi observada nenhuma associação estatisticamente significativa entre o uso de IBPs e o declínio cognitivo em relação ao ponto de partida.	Não aplicável
(18)	Caso-controlo	125 pacientes da base de dados <i>Medicaid</i> dos Estados Unidos	IBPs	Não aplicável	Os pacientes que iniciaram terapia de suplementação de vitamina B12, eram mais propensos a terem recebido medicamentos de supressão ácida crónica 10 meses antes.
(18)	Caso-controlo	52 pacientes de 65 anos ou mais, de unidades de cuidados primários dos Estados Unidos.	IBPs	Não aplicável	O uso a curto prazo de IBPs não demonstrou ter associação (<i>Odds Ratio</i> 1,03), mas o uso crónico demonstrou ter uma associação (<i>Odds Ratio</i> 4,46).
(18)	Coorte prospetivo	1 054 pacientes ambulatoriais e institucionalizados com comprometimento cognitivo, com mais de 65 anos, no Canadá.	IBPs	Não aplicável	Início da reposição de vitamina B12 após o uso de IBPs (<i>Odds Ratio</i> 2,61)
(18)	Caso-controlo	3 430 pacientes com idade superior a 64 anos hospitalizados.	IBPs	Não aplicável	Não houve associação entre o uso de IBPs e deficiência de B12 (<i>Odds Ratio</i> 0,92)
(21)(28)(30)	Coorte longitudinal	70 033 usuários de IBPs contra 68 086 não usuários, na Coreia.	IBPs	Usuários de IBPs não tinham risco significativo de desenvolver demência (<i>Hazard Ratio</i> 0,99).	Não aplicável
(25)	Estudo <i>in silico</i> e <i>in vivo</i>	<i>In silico</i> : a estrutura cristalina da ChAT foi retirada do banco de dados <i>Protein Data Bank</i> (PDB); <i>in vivo</i> : bactéria <i>Escherichia</i>	IBPs	Os IBPs atuam como inibidores da ChAT, e verificou-se que o risco de incidência de demência é mais alto para o esomeprazol e	Não aplicável

		<i>coli</i> transfetada com o plasmídeo pProEXHTa-ChAT de forma a produzir a acetilcolina transferase humana recombinante.		ainda que este é o inibidor mais potente de ChAT.	
(27)	Coorte prospetivo	18 934 adultos com 65 ou mais anos, sem histórico de demência, da Austrália e Estados Unidos.	IBPs	O uso de IBPs em comparação com o não uso não foi associado a uma incidência de demência (<i>Hazard Ratio</i> 0,88).	Não aplicável
(28)	Coorte prospetivo	14 151 pacientes entre os 50 e 70 anos dos Estados Unidos,	IBPs	Não houve significância estatística entre o uso de IBPs e a cognição.	Não aplicável
(28)(31)	Coorte retrospectivo	95 181 pacientes com idades superiores a 40 anos, sem histórico de demência, da Tailândia.	IBPs	Não houve diferença significativa na incidência de demência entre usuários de IBPs e não usuários.	Não aplicável
(28)(31)	Ensaio Clínico randomizado	17 589 pacientes com mais de 65 anos, multicêntrico.	Pantoprazol vs placebo	Não havia diferenças significativas na incidência de demência entre os dois grupos.	Não aplicável
(28)(31)	Coorte prospetivo	315 078 pacientes com mais de 55 anos, sem histórico de demência, do Reino Unido.	IBPs	O uso de IBPs foi associado a uma diminuição do risco de demência, em comparação com o não uso.	Não aplicável
(28)	Coorte retrospectivo	23 656 veteranos com mais de 60 anos, sem histórico de demência nos Estados Unidos.	IBPs	Aumento no risco relativo de demência com uso de IBPs em 51,4% em comparação com não usuários de IBPs.	Não aplicável
(28)	Coorte retrospectivo multicêntrico	135 722 pacientes com idades superiores a 45 anos, sem histórico de demência, na Espanha.	IBPs	O uso de IBPs não foi associado a risco de doença de Alzheimer, porém teve uma associação fraca, mas estatisticamente significativa com demência.	Não aplicável
(28)	Caso-controlo	2 396 casos usuários de IBPs, 34 587 controlos, multicêntrico.	IBPs	Não houve associação entre o uso de IBPs e demência.	Não aplicável
(29)(31)	Coorte	1 983 785 indivíduos entre os 60 e 75 anos, acompanhados por 10 anos, na Dinamarca.	IBPs	Houve associação do uso de IBPs e risco de demência, independentemente do tempo de tratamento.	Não aplicável
(30)	Coorte prospetivo	501 002 indivíduos entre os 40 e 70 anos, Estados Unidos.	IBPs	O uso de IBPs está associado ao risco de demência.	Não aplicável

Um exemplo da associação positiva entre demência e o uso de IBPs pode ser encontrado em 15 dos artigos selecionados para esta análise, onde foram analisados os dados provenientes de uma coorte prospetiva longitudinal de pacientes com mais de 75 anos, incluídos no “AgeCoDe”, Estudo Alemão sobre Envelhecimento, Cognição e Demência em Pacientes de Cuidados Primários. Nesta investigação verificou-se que a utilização de IBPs estava significativamente associada a um acréscimo no risco de incidência de qualquer forma de demência (*Hazard Ratio* 1,38), quando comparada com a não utilização de IBPs (1,3–5,8,10,16,18,19,21,22,26,28,30,31).

Também 17 artigos mencionaram uma análise de dados conduzida numa amostra longitudinal de 73 679 pacientes com mais de 75 anos, sem histórico de demência, provenientes da seguradora alemã, Allgemeine Ortskrankenkassen (AOK). Esta análise empregou métodos de avaliação idênticos aos do estudo “AgeCoDe” para termos de comparação, e verificou-se uma semelhança nos resultados, revelando um *Hazard Ratio* de 1,44 para a incidência de demência em pacientes usuários de IBPs em comparação com não usuários (1–6,8,10,15,16,18,19,21,26,28,30,31).

Noutro estudo realizado na população asiática, abrangendo um total de 15 726 pacientes, dos quais 7 863 eram usuários de IBPs, foi evidenciada uma associação significativa entre o uso destes medicamentos e o aumento do risco de demência, expresso por um *Hazard Ratio* de 1,22 (5,10,21,28,30). Adicionalmente, num estudo caso-controlo, que comparou 148 usuários de IBPs, com pelo menos 65 anos de idade, com um grupo controlo de não usuários, por um período de 8 meses, evidenciou uma associação estatisticamente significativa entre o uso de IBPs e o risco de demência (5,21,28).

Num estudo coorte dinamarquês, composto por 1 983 785 indivíduos com idades entre 60 e 75 anos, durante o período de 2000 a 2018, observou-se que o uso de IBPs estava associado a uma taxa elevada de demência antes dos 90 anos de idade, independente do tempo de tratamento (29,31). Adicionalmente, um estudo coorte retrospectivo, abrangendo 23 656 veteranos com idades superiores a 60 anos, sem histórico de demência, acompanhados por um período de 11 anos, verificou um aumento no risco relativo de demência em usuários de IBPs de 51,4%, em comparação a não usuários (28,31).

Os resultados de um estudo coorte populacional de 501 002 indivíduos indicam que o uso de IBPs está associado a um aumento do risco de incidência de demência de todos os tipos, expresso por um risco relativo de 1,2. E ainda, um risco relativo de incidência de doença de Alzheimer de 1,49 (30).

Por outro lado, num estudo coorte retrospectivo, composto por 135 722 pacientes com idade superior a 45 anos, sem histórico prévio de demência, seguidos por um período de 13 anos, não foi identificada uma associação entre o uso de IBPs e o risco de doença de Alzheimer. Porém, uma associação fraca, mas estatisticamente significativa, foi observada em relação ao risco de demência não relacionado à doença de Alzheimer (28,31).

Tal como anteriormente mencionado, diversos estudos apresentam resultados divergentes, alguns indicando um aumento no risco de demência associado ao uso prolongado de IBPs, enquanto outros identificam uma associação negativa. Um exemplo é o estudo coorte retrospectivo, referenciado por 7 artigos, denominado por *Nurses' Health Study II*. Este estudo envolveu 13 864 mulheres de meia-idade e mais velhas, apontando a falta de evidências definitivas da associação entre a duração do uso de IBPs e a função cognitiva (2,4–6,26,27,31).

Resultados semelhantes foram evidenciados numa análise de um extenso ensaio internacional multicêntrico, englobando 18 934 adultos com idade igual ou superior a 65 anos, isentos de incapacidade física limitante de independência e demência. Nesse estudo, a utilização inicial, recente e persistente de IBPs não apresentou associação com o risco de demência ao longo de um período de acompanhamento de 7 anos, expresso por um *Hazard Ratio* de 0,88 (27).

Um estudo coorte prospetivo, acompanhou 9 045 gémeos dinamarqueses, num intervalo de 2 anos para gémeos mais velhos e 10 anos para gémeos de meia-idade, não foi observada nenhuma associação estatisticamente significativa entre o uso de IBPs e o declínio cognitivo em relação ao ponto de partida (16). O mesmo se confirma, num coorte longitudinal, em que os usuários de IBPs não apresentam risco significativo de demência (*Hazard Ratio* 0,99), e num caso-controlo multicêntrico abrangendo 2 396 usuários de IBPs (21,28,30,31).

Igualmente, um estudo coorte prospetivo abrangendo 14 151 pacientes entre os 50 e 70 anos, não observou significância estatística entre o uso de IBPs e a cognição. O mesmo resultado foi corroborado por um estudo retrospectivo, na Tailândia, em que acompanharam por 4 anos, pacientes com idades superiores a 40 anos, sem histórico de demência. Neste estudo verificaram ainda, que não havia diferença significativa na incidência de demência entre usuários de IBPs e não usuários. Adicionalmente, um ensaio clínico randomizado multicêntrico, realizado em 17 598 pacientes com idade superior a 65 anos, observou que entre o grupo que recebeu pantoprazol e o grupo que recebeu placebo, não havia diferenças significativas associadas à incidência de demência (28,31).

Além disso, um estudo observacional longitudinal conduzido em centros de terapia para a doença de Alzheimer, envolveu voluntários com 50 anos de idade ou mais, que não apresentavam comprometimento cognitivo. Dentro desse grupo, 884 pacientes relataram o uso regular e a longo prazo de IBPs, 1 925 faziam uso intermitente e 7 677 nunca utilizaram IBPs. Ao comparar o uso contínuo de IBPs com o não uso relatado, não foram encontrados riscos significativos de demência (*Hazard Ratio* 0,78) ou de doença de Alzheimer (*Hazard Ratio* 0,78). Resultados negativos semelhantes foram obtidos na avaliação de pacientes com uso intermitente de IBPs, embora os autores tenham destacado a falta de controlo na administração da medicação (10).

Controversamente, um estudo caso-controlo que analisou os registos dos cuidados primários da Alemanha, abrangendo 11 956 pacientes com diagnóstico inicial de demência avaliados ao longo de um período de 4 anos, identificou uma redução estatisticamente significativa na incidência de demência associado ao uso de IBPs. Porém, este estudo apresenta um risco moderado de viés

devido aos códigos inseridos pelos médicos gerais (5,10). O mesmo se observou num estudo coorte prospetivo realizado no Reino Unido, abrangendo 315 078 pacientes com idades superiores a 55 anos, acompanhados por um período de 13 anos (28,31).

Num estudo caso-controlo, mencionado em 3 artigos, composto por 70 718 casos, provenientes do Registo Nacional de Saúde Finlandês, não foi constatada nenhuma associação estatisticamente significativa entre IBPs e a ocorrência de doença de Alzheimer (*Odds Ratio* 0,99), uma das manifestações mais prevalentes de demência. Adicionalmente, não foi observado um aumento no risco associado à prolongada duração do uso de IBPs ou à administração de doses mais elevadas (2–4,6,16,26,31).

E ainda, um estudo coorte observacional retrospectivo envolvendo 10 486 pacientes com idade superior a 50 anos, acompanhados por um período de 10 anos, não evidenciou qualquer associação entre os IBPs e a incidência de doença de Alzheimer (2,6,28,31). Os resultados congruentes foram corroborados noutro estudo de coorte prospetivo com 3 484 pacientes, submetidos à observação ao longo de uma extensa janela de exposição, superior a 10 anos, no qual não foi evidenciada associação com o risco de demência ou doença de Alzheimer (2,21,28,31).

Porém, outras investigações se direcionaram para o uso a curto prazo de IBPs e o seu impacto em diversas funções cognitivas. Por exemplo, um estudo caso-controlo envolvendo 60 participantes saudáveis, com idades entre 20 e 26 anos, sem histórico de limitações psicológicas e sem consumo de IBPs por pelo menos 3 meses antes do estudo, foi conduzido ao longo de 7 dias. Utilizando o *software* CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery), avaliou-se o efeito de 5 fármacos da classe dos IBPs em diferentes domínios cognitivos. O CANTAB tem a capacidade de determinar com precisão o declínio cognitivo relacionado ao amiloide e quantificar a gravidade do comprometimento em pacientes com doença de Alzheimer prodromal (5,10,25,28).

Este estudo constatou que o omeprazol, exemplificando, ocasionou a deterioração da memória visual e episódica, velocidade de resposta motora e mental, aprendizado novo, atenção de curto e longo prazo, retenção e manipulação de informações viso espaciais, e desenvolvimento de estratégias. Noutro exemplo, o lansoprazol, além dos efeitos previamente mencionados do omeprazol, pode restringir a manipulação da memória lembrada para gerar uma tarefa ou estratégia complexa e também limitar a retenção de informações espaciais. Em oposição aos anteriores, o esomeprazol provocou dificuldades na manutenção da atenção sustentada, retenção e manipulação de memória espacial e no planeamento de estratégias (5,10).

Os IBPs, como mencionado anteriormente, apresentam alguns mecanismos propostos que contribuem para a demência. Um desses mecanismos é fundamentado na observação de que o tratamento com IBPs aumenta a produção de β -amiloide, um evento crucial na patogénese da doença de Alzheimer, uma das formas mais conhecidas de demência. Estudos pré-clínicos, utilizando modelos celulares e animais, investigaram o efeito dos IBPs na produção de β -amiloide e sugeriram que esses compostos aumentam os níveis de β -amiloide ao atuarem como moduladores inversos da γ -secretase, alterando o sítio de clivagem desta enzima (3–5,10,16,18,19,21,22).

Estudos concluíram que os IBPs, especialmente o lansoprazol, induziram elevados níveis de peptídeos β -amiloide nos cérebros de camundongos, devido à sua capacidade de modificar o pH do ambiente, amplificando a atividade de outras proteases. A depuração fibrilar de β -amiloide pelas microglias é pH-dependente e é afetada pela acidificação lisossomal, processo que é inibido pelos IBPs. Dessa forma, o uso de IBPs reduz a taxa de degradação de β -amiloide, contribuindo para o aumento da sua concentração (3–5,8,10,15,18,21,30).

Outro mecanismo proposto para elucidar essa potencial associação reside na deficiência de vitamina B12 induzida pelo uso de IBPs. Esta hipótese sugere que a redução crónica da acidez gástrica promovida pelos IBPs pode resultar num comprometimento da absorção de nutrientes essenciais, notadamente a vitamina B12. A deficiência de vitamina B12 tem sido correlacionada a distúrbios neurológicos, incluindo deficiências de memória e cognição, podendo assim contribuir para o aumento do risco de demência (1,3,5).

Deste modo, 8 artigos referenciaram um estudo caso-controlo conduzido na população da Kaiser Permanente Northern California. Nesse estudo, 25 956 pacientes diagnosticados com deficiência de vitamina B12 foram comparados com 184 199 pacientes sem esse diagnóstico, com o objetivo de investigar a associação com terapia de supressão ácida. Observou-se que os pacientes que receberam IBPs por mais de 2 anos apresentaram um risco aumentado para deficiência de vitamina B12 em comparação com não usuários (*Odds Ratio* 1,65)(3–6,8,16,18,26).

Noutro estudo caso-controlo, utilizando a base de dados de medicamentos do programa *Medicaid* do Estado de Idaho, identificaram pacientes que receberam a primeira injeção de vitamina B12 e descobriram que estes eram mais propensos a terem recebido supressão ácida crónica, definida como pelo menos 10 meses de tratamento, anteriormente ao início da suplementação com vitamina B12 (*Odds Ratio* 1,82). O mesmo se verificou noutro estudo conduzido no Canadá, em que encontraram associação entre o uso de IBPs e o início da reposição de vitamina B12 (*Odds Ratio* 2,61) (18).

Contudo, mesmo neste mecanismo, observaram-se resultados contraditórios, com dados que indicam uma associação entre o uso de IBPs e a deficiência de vitamina B12 que parecem ser inconsistentes. A título de exemplo, um estudo caso-controlo, mencionado em 4 artigos, conduzido em pacientes com mais de 65 anos, não conseguiu identificar diferenças nos níveis de vitamina B12 entre usuários de IBPs por mais de 3 anos e não usuários (3,5,8,15).

Outro estudo caso-controlo, avaliou tanto o uso a curto prazo (inferior a 12 meses) quanto o uso crónico (igual ou superior a 12 meses) de IBPs e a sua associação com deficiência de vitamina B12. Este risco foi significativamente associado ao uso crónico de IBPs expresso por um *Odds Ratio* de 4,46, porém, não foi significativamente associado ao uso a curto prazo, expresso por um *Odds Ratio* de 1,03. Adicionalmente, um caso-controlo em pacientes hospitalizados com 65 anos ou mais, não encontrou associação entre o uso de IBPs e deficiência de vitamina B12, expresso por um *Odds Ratio* de 0,92 (18).

E ainda, em dois ensaios clínicos randomizados, o *SOPRAN study* e o *LOTUS study*, não foram identificadas preocupações significativas relacionadas à segurança da terapia contínua com IBPs, ao longo de 12 e 5 anos, respetivamente (2).

Algumas das limitações identificadas nesta proposição incluem a baixa incidência desse mecanismo na prática clínica, uma vez que a secreção ácida não é completamente inibida e o organismo possui reservas relativamente substanciais. Além disso, os níveis de vitamina B12 não são frequentemente monitorizados em usuários de IBPs que fazem administração prolongada, devido à falta de recomendação nas diretrizes internacionais, em razão de resultados divergentes. Implementar a monitorização rotineira, especialmente em pacientes idosos frágeis que utilizam prolongadamente essa terapia, seria uma prática valiosa, visto que um estudo farmacoepidemiológico indicou que a adesão à terapia com IBPs atinge o seu pico em indivíduos com 80 mais anos (2,3,15).

O mecanismo proposto mais recente está associado à ação anticolinérgica dos IBPs, os quais inibem reversivelmente a enzima ChAT. Medicamentos com conhecida atividade anticolinérgica atuam como antagonistas nos recetores colinérgicos. Existe uma grande diversidade destes recetores em órgãos periféricos e no SNC. Dado que os IBPs têm acesso às interfaces colinérgicas no SNC, SNP e SNE, é esperado que o mecanismo de ação destes na inibição da ChAT gere implicações mais abrangentes a longo prazo (1,25).

Por conseguinte, 2 artigos mencionam uma análise comparativa conduzida entre os três IBPs mais prescritos e amplamente utilizados, nomeadamente o omeprazol, o pantoprazol e o esomeprazol. Os resultados revelaram que o esomeprazol apresenta um maior risco de incidência de demência, com um *Hazard Ratio* de 2,12. Além disso, observou-se que o esomeprazol exerce uma inibição mais potente da ChAT em comparação com os outros dois IBPs (25,28)

A carga anticolinérgica dos IBPs é prevista ser mais relevante em idosos, dado que a atividade colinérgica decresce com o envelhecimento. Esse padrão também é previsível em pacientes com distúrbios associados à colina e condições relacionadas aos neurónios motores (25).

Foi identificada uma nova hipótese neste mecanismo, associada ao incremento da produção de β -amiloide. Análises cinéticas da enzima ChAT revelaram que os peptídeos β -amiloide 42 atuam como potencializadores da atividade da ChAT, ampliando a sua eficiência em aproximadamente 30% nas concentrações fisiológicas de β -amiloide. Além de promoverem o metabolismo de PPA e, consequentemente, a produção de β -amiloide, os IBPs introduzem uma nova conjectura: a inibição da ChAT por esses medicamentos desencadeia um ciclo de retroalimentação compensatória para restaurar a atividade da ChAT, resultando no aumento dos níveis de β -amiloide 42 (25).

Foi observado que determinados estudos não incorporaram a consideração de variáveis de risco adicionais para o desenvolvimento de demência, tais como histórico familiar, sexo, idade, polifarmácia, condições cardíacas e tabagismo (2).

Em contrapartida, o estudo “AgeCoDe”, apresentou resultados que sustentam a associação significativa entre o uso de IBPs e um aumento substancial no risco de demência. Notavelmente, a

exclusão de cofatores em suas análises não demonstrou influenciar o efeito do uso de IBPs na incidência de demência (1,3–5,8,10,16,18,19,21,22,26,28,30,31).

As evidências acerca da associação entre o uso de IBPs e o risco de demência apresentam notável divergência. As análises favoráveis a essa associação frequentemente revelam limitações, como a interferência de cofatores ou uma associação pouco significativa devido a questões relacionadas ao tamanho da amostra ou ao desenho do estudo. Portanto, é imperativo conduzir mais estudos que possam complementar e aprimorar a qualidade das informações já obtidas. Essa abordagem é crucial para capacitar os profissionais de saúde a tomar decisões fundamentadas no tratamento de pacientes.

7. Conclusão

A associação entre o uso prolongado de IBPs e demência é um tema complexo que tem suscitado preocupações e debates na comunidade média. À medida que a investigação avança, torna-se evidente que a relação entre esses medicamentos e o risco de demência é multifacetada e ainda não está completamente compreendida.

Embora diversas teorias tenham sido propostas para explicar essa possível associação, abrangendo efeitos na absorção de nutrientes, como a vitamina B12, aumento da produção de β -amiloide e um novo mecanismo envolvendo a enzima ChAT, é crucial enfatizar que as evidências são conflitantes e que a relação causal definitiva ainda não foi estabelecida.

É fundamental reconhecer e abordar as limitações inerentes a esta análise. A heterogeneidade nos métodos de pesquisa, a natureza retrospectiva do design, e a falta de uniformidade nos critérios de diagnóstico utilizados nos diferentes estudos analisados podem contribuir para divergências nos resultados. Estas variabilidades podem introduzir vieses e dificultar a obtenção de conclusões definitivas sobre a associação entre o uso de IBPs e o risco de demência. Além disso, a falta de consenso na comunidade médica e a necessidade de estudos mais controlados ressaltam a complexidade do tema.

Há muito a ser investigado para esclarecer os mecanismos subjacentes e a extensão dessa ligação. Estudos futuros devem abordar as limitações identificadas, empregar modelos de pesquisa robustos, incluindo critérios rigorosos de inclusão e exclusão de pacientes, amostras representativas e durações de estudo adequadas para produzir resultados mais controlados e de melhor qualidade.

Devido ao perfil de segurança elevado dessa classe de medicamentos, as evidências atuais não são suficientes para afirmar com segurança a existência dessa associação, continuando a considerar-se essa terapêutica como segura, com benefícios que superam os riscos. No entanto, a importância do acompanhamento próximo de pacientes que fazem uso crónico de IBPs é evidente, especialmente em idosos, que podem ser mais vulneráveis. A avaliação cuidadosa dos benefícios e riscos individuais é fundamental para orientar as decisões clínicas.

Enquanto continuamos a explorar essa questão, é crucial promover uma abordagem cautelosa e baseada em evidências na prescrição de IBPs, garantindo que os pacientes recebem os tratamentos mais adequados às suas necessidades. Estudos adicionais são essenciais para oferecer orientações claras e confiáveis aos profissionais de saúde e pacientes, permitindo decisões informadas e assegurando a melhor qualidade de vida possível para aqueles que enfrentam os desafios da demência.

8. Referências Bibliográficas

1. Schnoll-Sussman F, Katz PO. Clinical Implications of Emerging Data on the Safety of Proton Pump Inhibitors. *Curr Treat Options Gastroenterol* [Internet]. 2017;15(1):1–9. DOI: 10.1007/s11938-017-0115-5. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s11938-017-0115-5>. Consultado a 1 de julho de 2021.
2. Savarino V, Marabotto E, Furnari M, Zingone F, Zentilin P, Savarino E. Latest insights into the hot question of proton pump inhibitor safety – a narrative review. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2020;52(8):842–52. DOI: 10.1016/j.dld.2020.04.020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.04.020>. Consultado a 1 de julho de 2021.
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. DOI: 10.1159/000487154. Disponível em: <https://karger.com/pjg/article/25/5/243/274722/Proton-Pump-Inhibitors-Are-They-a-Real-Threat-to>. Consultado a 30 de setembro de 2021.
4. Nehra AK, Alexander JA, Loftus CG, Nehra V. Proton Pump Inhibitors: Review of Emerging Concerns. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2018;93(2):240–6. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.10.022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.10.022>. Consultado a 30 de setembro de 2021.
5. 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. DOI: 10.1155/2018/5257285. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/np/2018/5257285/>. Consultado a 22 de novembro de 2021.
6. Brisebois S, Merati A, Giliberto JP. Proton pump inhibitors: Review of reported risks and controversies. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2018;3(6):457–62. DOI: 10.1002/lio2.187. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6302736/>. Consultado a 12 de dezembro de 2021.
7. Yibirin M, De Oliveira D, Valera R, Plitt AE, Lutgen S. Adverse Effects Associated with Proton Pump Inhibitor Use. *Cureus*. 2021;13(1):4–9. DOI: 10.4068/cmj.2023.59.2.115. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7887997/>. Consultado a 20 de janeiro de 2022.
8. 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. DOI: 10.1111/jgh.13737. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgh.13737>. Consultado a 3 de fevereiro de 2022.
9. Perry IE, Sonu I, Scarpignato C, Akiyama J, Hongo M, Vega KJ. Potential proton pump inhibitor-related adverse effects. *Ann N Y Acad Sci*. 2020;1481(1):43–58. DOI: 10.1111/nyas.14428. Disponível em: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nyas.14428>. Consultado a 3 de fevereiro de 2022.
10. Novotny M, Klimova B, Valis M. PPI long term use: Risk of neurological adverse events? *Front Neurol*. 2019;10(JAN). DOI: 10.3389/fneur.2018.01142. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6331532/>. Consultado a 22 de fevereiro de 2022.

11. Kanno T, Moayyedi P. Proton Pump Inhibitors in the Elderly, Balancing Risk and Benefit: an Age-Old Problem. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21(12). DOI: 10.1007/s11894-019-0732-3. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11894-019-0732-3>. Consultado a 30 de março de 2022.
12. Schubert ML. Gastric acid secretion. *Curr Opin Gastroenterol.* 2016;32(6):452–60. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000308. Disponível em: https://journals.lww.com/co-gastroenterology/abstract/2016/11000/gastric_acid_secretion.5.aspx. Consultado a 22 de abril de 2022.
13. Schubert ML. Physiologic, pathophysiologic, and pharmacologic regulation of gastric acid secretion. *Curr Opin Gastroenterol.* 2017;33(6):430–8. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000392. Disponível em: https://journals.lww.com/co-gastroenterology/abstract/2017/11000/physiologic,_pathophysiologic,_and_pharmacologi c.6.aspx. Consultado a 22 de abril de 2022.
14. Integrado M, Ci EM, Farmac N. Instituto universitário egas moniz. 2019; Disponível em: <https://comum.rcaap.pt/handle/10400.26/28301>. Consultado a 3 de maio de 2022.
15. Savarino E, Marabotto E, Zentilin P, Furnari M, Bodini G, Pellegatta G, et al. A safety review of proton pump inhibitors to treat acid-related digestive diseases. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2018;17(8):785–94. DOI: 10.1080/14740338.2018.1497155. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1497155>. Consultado a 15 de maio de 2022.
16. Singh A, Cresci GA, Kirby DF. Proton Pump Inhibitors: Risks and Rewards and Emerging Consequences to the Gut Microbiome. *Nutr Clin Pract.* 2018;33(5):614–24. DOI: 10.1002/ncp.10181. Disponível em: <https://aspenjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ncp.10181>. Consultado a 15 de maio de 2022.
17. Mester A, Apostu D, Ciobanu L, Piciu A, Lucaciu O, Campian RS, et al. The impact of proton pump inhibitors on bone regeneration and implant osseointegration. *Drug Metab Rev* [Internet]. 2019;51(3):330–9. DOI: 10.1080/03602532.2019.1610767. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/03602532.2019.1610767>. Consultado a 20 de maio de 2022.
18. Marina L. Maes DRF and SAL, Abstract: Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: a review of the evidence. *Ther Adv Drug Saf Rev.* 2016;9(6):259–61. DOI: 10.1177/2042098617715381. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2042098617715381?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Consultado a 20 de maio de 2022.
19. Megan Jaynes and Avinash B. Kumar. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Ther Adv Drug Saf.* 2018;10. DOI: 10.1177/2042098618809927. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6463334/>. Consultado a 30 de junho de 2022.
20. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 years of proton pump inhibitors: A comprehensive review. *Gut Liver.* 2017;11(1):27–37. DOI: 10.5009/gnl15502. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5221858/>. Consultado a 13 de setembro de 2022.

21. 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*. 2019;76(2):139–47. DOI: 10.1007/s00228-019-02753-7. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-019-02753-7>. Consultado a 22 de outubro de 2022.
22. Kinoshita Y, Ishimura N, Ishihara S. Advantages and disadvantages of long-term proton pump inhibitor use. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(2):182–96. DOI: 10.5056/jnm18001. Disponível em: <https://www.jnmjournal.org/journal/view.html?doi=10.5056/jnm18001>. Consultado a 10 de dezembro de 2022.
23. Ljubenkov PA, Geschwind MD. Dementia. 2016; DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1585096>. ISSN0271-8235. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0036-1585096>. Consultado a 20 de janeiro de 2023.
24. Gale SA, Acar D, Daffner KR. Dementia. *Am J Med*. 2018;131(10):1161–9. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.01.022>. Disponível em: [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(18\)30098-6/fulltext](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(18)30098-6/fulltext). Consultado a 2 de fevereiro de 2023.
25. 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. DOI: 10.1002/alz.12113. Disponível em: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.12113>. Consultado a 15 de março de 2023.
26. Chinzon D, Domingues G, Tosetto N, Perrotti M. Safety of long-term proton pump inhibitors: facts and myths. *Arq Gastroenterol*. 2022;59(2):219–25. DOI: 10.1590/S0004-2803.202202000-40. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ag/a/6PB9MQSppmKmXF8Bw4FHVZh/?lang=en>. Consultado a 29 de março de 2023.
27. Mehta RS, Kochar B, Zhou Z, Broder JC, Chung P, Yang K, et al. Association of Proton Pump Inhibitor Use With Incident Dementia and Cognitive Decline in Older Adults : A Prospective Cohort Study. *Gastroenterology* [Internet]. 2023;165(3):564-572.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.05.052. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.05.052>. Consultado a 24 de novembro de 2023.
28. Xiaoyi Gao, Zi Yi Shao, Noam Grysman GG. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Dementia in Older Adults: A Systematic Review. 2023;(May). DOI: <https://doi.org/10.17925/USN.2023.19.1.21>. Disponível em: <https://touchneurology.com/wp-content/uploads/sites/3/2023/02/tmm-2020-000002-1.pdf>. Consultado a 24 de novembro de 2023.
29. Pourhadi N, Janbek J, Jensen-dahm C, Laursen TM, Waldemar G, Gasse C. Proton pump inhibitors and dementia: A nationwide population-based study. 2023;(August):1–9. DOI:10.1002/ALZ.13477. Disponível em: <https://alz->

journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.13477. Consultado a 24 de novembro de 2023.

30. Zhang P, Li Z, Chen P, Zhang A, Zeng Y, Zhang X, et al. Regular proton pump inhibitor use and incident dementia : population - based cohort study. BMC Med [Internet]. 2022;1–11. DOI: 10.1186/s12916-022-02478-y. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02478-y>. Consultado a 25 de novembro de 2023.
31. Caetano C, Veloso M, Borda S. Proton pump inhibitors and dementia : what association ? 2023;1–9. DOI:10.1590/1980-5764-DN-2022-0048. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10229084/>. Consultado a 25 de novembro de 2023.

