



PROMOÇÃO DA SAÚDE E QUALIDADE DE VIDA 4

Taísa Ceratti Treptow
(Organizadora)



PROMOÇÃO DA SAÚDE E QUALIDADE DE VIDA

4

Taísa Ceratti Treptow
(Organizadora)

Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Bruno Oliveira

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Natália Sandrini de Azevedo

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

2022 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2022 Os autores

Copyright da edição © 2022 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons. Atribuição-Não-Comercial-Não-Derivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial**Ciências Biológicas e da Saúde**

Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás



Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto
Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Welma Emídio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco



Promoção da saúde e qualidade de vida 4

Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Soellen Brito
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Organizadora: Taísa Ceratti Treptow

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

P965 Promoção da saúde e qualidade de vida 4 / Organizadora
Taísa Ceratti Treptow. – Ponta Grossa - PR: Atena,
2022.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-258-0604-4

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.044221710>

1. Saúde 2. Qualidade de vida. I. Treptow, Taísa Ceratti
(Organizadora). II. Título.

CDD 613

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br



Atena
Editora
Ano 2022

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.



DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.



APRESENTAÇÃO

No último século, as condições de vida e saúde têm melhorado de forma contínua e sustentada devido aos progressos políticos, econômicos, sociais e ambientais, além de grandes avanços na saúde pública. Na primeira conferência internacional sobre promoção da saúde em 1986 foi elaborada a carta de Ottawa que descrevia a promoção da saúde como processo de capacitação da comunidade para atuar na melhoria da sua qualidade de vida e saúde, incluindo uma maior participação no controle deste processo.

A promoção da saúde representa uma estratégia promissora para enfrentar os múltiplos problemas de saúde que afetam a população. Neste contexto, propõe uma concepção ampla do processo saúde-doença e de seus determinantes, a articulação dos saberes técnicos e populares, além da mobilização de recursos institucionais e comunitários, públicos ou privados com o intuito de enfrentar e promover a resolução destas dificuldades no âmbito da saúde.

A obra “Promoção da saúde e qualidade de vida” da Atena Editora está dividida em dois volumes. O volume 3 está constituído em 20 artigos técnicos e científicos que destacam pesquisas principalmente na esfera pública do Sistema Único de Saúde em todos os ciclos da vida da gestação ao envelhecimento, contemplando a saúde e as mais diversas patologias. Pesquisas envolvendo a comunidade geral e universitária, abordagens e técnicas diferenciadas, além de percepções da promoção da saúde e qualidade de vida internacional. Já, o volume 4 contempla 21 artigos técnicos e científicos com pesquisas focadas principalmente na esfera ambulatorial e hospitalar juntamente com técnicas laboratoriais e profissionais, englobando interpretação de exame, suplementação, atuações profissionais, pesquisas voltadas para urgência, emergência e unidade de terapia intensiva, além de opções de tratamento para diversas patologias.

Sendo assim, o *e-book* possibilita uma infinidade de experiências nos diferentes cenários de atuação, permitindo extrapolar fronteiras e limites do conhecimento dos profissionais da área da saúde e demais interessados. Além disso, desejamos que a leitura seja fonte de inspiração e sirva de instrumento didático-pedagógico para acadêmicos e professores nos diversos níveis de ensino, e estimule o leitor a realizar novos estudos focados na promoção da saúde e qualidade de vida.

Agradecemos aos autores por suas contribuições científicas nesta temática e desejamos a todos uma excelente leitura!

Taísa Ceratti Treptow

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

APERFEIÇOAMENTO DE METODOLOGIA MOLECULAR BASEADA EM PCR-RFLP PARA A GENOTIPAGEM DAS VARIANTES GENÔMICAS DA INTERLEUCINA 16

Letícia Fernanda Bossa
Mônica Caldeira Emerick Souza
Leticia Cristina de Almeida Silva
Victor Hugo de Souza
Cristiane Maria Colli
Jeane Eliete Laguila Visentainer
Ana Maria Sell

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0442217101>

CAPÍTULO 2..... 11

CONHECIMENTO DE PROFISSIONAIS DE SAÚDE ACERCA DA LISTA DE VERIFICAÇÃO DE CIRURGIA SEGURA

Bruno Rafael Pereira de Moura
Gabriela Araújo Rocha
Sara Joana Serra Ribeiro
David de Sousa Carvalho
Erielton Gomes da Silva
Renata Kelly dos Santos e Silva
Francisco Gerlai Lima Oliveira
Francisco João de Carvalho Neto
Sarah Nilkece Mesquita Araújo Nogueira Bastos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0442217102>

CAPÍTULO 3..... 24

COMANDOS CARDÍACOS ANTECEDEM O DIABETES

Cicera Páz da Silva
Italo Marcos Páz de Andrade

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0442217103>

CAPÍTULO 4..... 27

STEWARDSHIP: UMA ATUAÇÃO MULTIPROFISSIONAL EM UM HOSPITAL PRIVADO NA REGIÃO CENTRO-OESTE DO BRASIL

Haydee Marina do Valle Pereira
Grassyelly Silva Gusmão
Isadora Padilha Ribolis
Nathália Franco Rolin

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0442217104>

CAPÍTULO 5..... 34

IMPORTÂNCIA DO CONTROLO DE QUALIDADE NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Ana Paula Fonseca

Criatiana Sobral
Zelia Barbosa

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0442217105>

CAPÍTULO 6..... 45

HUMANIZAÇÃO NA UNIDADE DE TRATAMENTO INTENSIVO

Fabiane Bregalda Costa
Adriana Maria Alexandre Henriques
Claudia Carina Conceição dos Santos
Debora Machado Nascimento do Espírito Santo
Ana Paula Narcizo Carcuchinski
Elisa Justo Martins
Leticia Toss

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0442217106>

CAPÍTULO 7..... 51

INTERPRETANDO A ESPIROMETRIA: LAUDO E SIGNIFICADO CLÍNICO

Gustavo Alves Aguiar
Fernanda Rosa Rodrigues Leite
Julio Cezar de Oliveira Filho
Letícia Almeida Meira
Leticia Fernandes Silva Santana
Cecília Silva Santos
Fernanda Menezes Schneider
Ana Cecília de Menezes Nóbrega
Luiz Felipe Santos Dias
Ana Augusta Teles da Paixão
Giovanna Brasil Pinheiro
Lais Viana Aragão Almeida

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0442217107>

CAPÍTULO 8..... 61

A SUPLEMENTAÇÃO COM SELÊNIO COMO TRATAMENTO COADJUVANTE EM PACIENTES COM TIREOIDITE DE HASHIMOTO

Jaciara Lima da Silva
Tiago Correia de Souza Pontes
Vivian Sarmento de Vasconcelos Nascimento

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0442217108>

CAPÍTULO 9..... 73

AS IMPLICAÇÕES DOS CUIDADOS DE ENFERMAGEM NA PREVENÇÃO DA DERMATITE PERIESTOMA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Lais Bibiane Teixeira de Souza
Silas Teixeira de Souza
Sebastião Ezequiel Vieira
Willians Guilherme dos Santos
Soraya Lucia do Carmo da Silva Loures

Bianca Morcerf Nunes
Rafael Henrique dos Reis
Lidia Miranda Brinati
Igor Guerra Cheloni
Wallan Mcdonald Soares Souza
Jamili Vargas Conte Montenário

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0442217109>

CAPÍTULO 10..... 84

O ESTRESSE DO ENFERMEIRO NO SETOR DE URGÊNCIA E EMERGÊNCIA: REVISÃO DE LITERATURA

Thaylane de Alencar Rodrigues
Wallan Mcdonald Soares Souza
Bianca Morcerf Nunes
Sebastião Ezequiel Vieira
Igor Guerra Cheloni
Soraya Lucia do Carmo da Silva Loures
Lidia Miranda Brinati

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.04422171010>

CAPÍTULO 11 91

O SER ENFERMEIRO NO SERVIÇO MÓVEL DE URGÊNCIA: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

Katiana Macêdo Duarte
Shelida Silva Sousa
Daniella Oliveira de Brito Leite
Gláucia de Sousa Abreu

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.04422171011>

CAPÍTULO 12..... 98

PERCEPÇÃO DOS PAIS SOBRE O ACOLHIMENTO EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL: REVISÃO INTEGRATIVA

Jurema Damasceno Chaves Costa do Carmo
Ozirina Maria da Costa Martins
Amanda Lúcia Barreto Dantas
Nara Silva Soares

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.04422171012>

CAPÍTULO 13..... 107

ELEVADA PREVALÊNCIA DE DEPRESSÃO EM PACIENTES DE UM AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA EM FIBROMIALGIA

Sofia Gonçalves Tonoli
Ana Júlia Campi Nunes de Oliveira
André Joko Henna
Elaine Aparecida Dacol Henna

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.04422171013>

CAPÍTULO 14..... 114

O CONSUMO DE INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÕES E O RISCO DE DEMÊNCIA

Zélia Barbosa

Adriana Gomes

Ana Paula Fonseca

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.04422171014>

CAPÍTULO 15..... 128

TRANSFERÊNCIA DE CUIDADOS DO CENTRO CIRÚRGICO À UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA: RELATO DE EXPERIÊNCIA

Flávia Giendruczak da Silva

Adriana Maria Alexandre Henriques

Liege Segabinazzi Lunardi

Isadora Marinsaldi da Silva

Ana Paula Narcizo Carcuchinski

Zenaide Paulo Silveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.04422171015>

CAPÍTULO 16..... 133

VITAMINA C INJETÁVEL COMO COADJUVANTE NO TRATAMENTO DO CÂNCER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Maria José de Moura Borges

Francilany Antônia Rodrigues Martins Neiva

Ananda da Silva Torres

Maria Claudiana de Lima

Neide Sheyla de Melo Araújo

Francisca Natália Alves Pinheiro

Elivânia da Siva Leal

Thalita Marques da Silva Sousa

Shirley Cristina Melo Araújo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.04422171016>

CAPÍTULO 17..... 142

SÍNDROME DE BURNOUT EM PROFISSIONAIS DE ENFERMAGEM DE TERAPIA INTENSIVA: REVISÃO INTEGRATIVA

Yasmim Anayr Costa Ferrari

Cleidinaldo Ribeiro de Goes Marques

Alexandre Rodrigues Mendonça

Lituânea Nery Medeiros Ribeiro Pinto

Magnane Meneses Pereira

Paula Juliana de Oliveira Fontes

Thyany Francisca de Jesus

Edna Santos Dias

Anderson Batista Cavalcante

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.04422171017>

CAPÍTULO 18.....	152
MEDICINA TRADICIONAL CHINESA E AURICULOTERAPIA: CONTRIBUTOS TEÓRICO-ARGUMENTATIVOS	
Oclaris Lopes Munhoz	
Silomar Ilha	
Bruna Xavier Moraes	
Emanuelli Mancio Ferreira da Luz	
Tânia Solange Bosi de Souza Magnago	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.04422171018	
CAPÍTULO 19.....	168
FLORALTERAPIA DE BACH NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE: UMA REVISÃO DA LITERATURA	
Karollynny Rumão da Silva	
Gyzelle Pereira Vilhena do Nascimento	
Alberto de Andrade Reis Mota	
Simone Cruz Longatti	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.04422171019	
CAPÍTULO 20.....	180
BURNOUT A ESCALADA PARA A CURA: PREVALÊNCIA NOS PROFISSIONAIS DO MEIO DOCENTE	
Tania Regina Douzats Vellasco	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.04422171020	
CAPÍTULO 21.....	191
DIABETES <i>MELLITUS</i> GESTACIONAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA	
Larissa Reinehr	
Zenaide Paulo Silveira	
Adriana Maria Alexandre Henriques	
Lisiane Madalena Treptow	
Ana Paula Narcizo Carcuchinski	
Isadora Marinsaldi da Silva	
Maria Margarete Paulo	
Denise Oliveira D'Avila	
Márcio Josué Trasel	
Morgana Morbach Borges	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.04422171021	
SOBRE A ORGANIZADORA	198
ÍNDICE REMISSIVO.....	199

O CONSUMO DE INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÕES E O RISCO DE DEMÊNCIA

Data de aceite: 03/10/2022

Zélia Barbosa

Instituto Politécnico de Coimbra, ESTESC-Coimbra Health School, Farmácia, Coimbra, Portugal

Adriana Gomes

Instituto Politécnico de Coimbra, ESTESC-Coimbra Health School, Farmácia, Coimbra, Portugal

Ana Paula Fonseca

Instituto Politécnico de Coimbra, ESTESC-Coimbra Health School, Farmácia, Coimbra, Portugal

RESUMO: Introdução: Os Inibidores da Bomba de Protões são fármacos que inibem a produção de ácido gástrico, por inibição da ATPase H⁺/ K⁺ das células parietais do estômago. Os Inibidores da Bomba de Protões são para ser utilizados durante o menor intervalo de tempo possível e na dose mínima eficaz, devendo-se recorrer a uma reavaliação periódica da necessidade de tratamento. Apesar destes pressupostos para a sua utilização, existem exemplos de pessoas que utilizam estes fármacos de forma contínua por iniciativa própria ou por indicação médica, surgindo então a necessidade de perceber quais os riscos inerentes a esta utilização massiva e não fundamentada dos Inibidores da Bomba de Protões. Estima-se que a prevalência de demência irá atingir as 80 milhões de pessoas até ao ano de 2040. Está documentado que o risco de demência afeta maioritariamente

idosos, tornando-se interessante efetuar uma ligação entre o surgimento desta doença e a sua medicação diária uma vez que, na grande maioria são polimedicados. Está comprovado que os Inibidores da Bomba de Protões são capazes de atravessar a Barreira Hematoencefálica e, conseqüentemente alterar o pH a nível cerebral. Objectivo: Averiguar se o consumo de Inibidores da Bomba de Protões está associado ao aumento do risco de demência. Metodologia: Revisão da literatura de artigos científicos publicados em língua inglesa, espanhola ou portuguesa, que abordam o tema. Resultados: Em 1997 surgiram os primeiros relatos de desordens graves no Sistema Nervoso Central durante o tratamento com um Inibidor da Bomba de Protões. Após a descontinuação do tratamento observou-se uma reversão da sintomatologia, o que permitiu a criação de uma ligação do efeito adverso reportado e a toma do fármaco em causa. Em 2013, foi publicado o primeiro estudo que relata uma possível associação entre a toma de um Inibidor da Bomba de Protões e o aumento da produção de β amiloide, em culturas celulares e em animais. Conclusão: Os resultados não permitem afirmar que existe um aumento do risco de demência conseqüente da toma de Inibidores da Bomba de Protões, contudo, foi possível analisar diferentes efeitos secundários destes fármacos que explicam de que forma se pode estabelecer esta relação de causa-efeito. Os estudos publicados apresentam algumas incertezas e risco de viés.

PALAVRAS-CHAVE: Inibidores da Bomba de Protões; Demência; Efeitos Adversos; Uso Prolongado.

PROTON PUMP INHIBITOR USE AND RISK OF DEMENTIA

ABSTRACT: Introduction: Proton Pump Inhibitors are drugs that inhibit the production of gastric acid, by inhibiting the ATPase H⁺/K⁺ of the parietal cells of the stomach. Proton Pump Inhibitors are to be used for the shortest possible time and at the lowest effective dose, with periodic reassessment of the need for treatment. Despite these assumptions for its use, there are examples of people who use these drugs continuously by their own initiative or by medical indication, so there is a need to understand the risks inherent in this massive and unsubstantiated use of Proton Pump Inhibitors. It is estimated that the prevalence of dementia will reach 80 million people by the year 2040. It is documented that the risk of dementia affects mainly the elderly, making it interesting to establish a link between the onset of this disease and its daily medication as a since the vast majority are polymedicated. It is proven that Proton Pump Inhibitors can cross the Blood-Brain Barrier and, consequently, change the pH at the brain level. Objective: To investigate whether consumption of Proton Pump Inhibitors is associated with an increased risk of dementia. Methodology: Literature review of scientific articles published in English, Spanish or Portuguese that address the topic. Results: In 1997, appeared the first reports of serious disorders in the Central Nervous System during treatment with a Proton Pump Inhibitor. After discontinuation of treatment, a reversal of symptoms was observed, which allowed the creation of the relationship between the reported adverse effect and the taking of the drug. In 2013, the first study was published that reports a possible association between taking a Proton Pump Inhibitor and increased production of β amyloid, in cell cultures and in animals. Conclusion: The results do not allow us to state that there is an increased risk of dementia resulting from the use of Proton Pump Inhibitors, however, it was possible to analyze different side effects of these drugs that explain how this cause-effect relationship can be established. Published studies have some uncertainties and risk of bias. **KEYWORDS:** Proton Pump Inhibitors; Dementia; Adverse effects; Prolonged Use.

INTRODUÇÃO

Os Inibidores da Bomba de Prótons (IBP) são fármacos que foram formulados com o intuito de inibir a produção de ácido gástrico, por inibição da ATPase H⁺/K⁺ das células parietais do estômago (INFARMED, 2012) sendo que, o local da ação na enzima depende do IBP utilizado (Ortiz-Guerrero et al., 2018).

Os principais usos associados a estes fármacos são o tratamento da dispepsia, a prevenção da existência de sangramento gastrointestinal em pacientes com terapia antiplaquetária (Schoenfeld e Grady, 2016), úlcera péptica, esofagite de refluxo, síndrome de Zollinger Ellison e erradicação da *H. Pylori*, em associação (INFARMED, 2012). De acordo com a Direção Geral da Saúde apenas pacientes com Doenças do Refluxo Gastroesofágico, com esofagite, sintomas persistentes, ou complicações como esôfago de Barrett, úlcera péptica com episódios recorrentes e síndrome de Zollinger-Ellison requerem o uso crônico e a longo prazo de IBP (Direção Geral da Saúde Norma 036/2011, 2011).

Os IBP são para ser utilizados durante o menor intervalo de tempo possível e na sua dose mínima eficaz, devendo-se recorrer a uma reavaliação periódica da necessidade

de tratamento (INFARMED, 2017). Apesar disso, é perceptível que existem exemplos de pessoas que utilizam estes fármacos de forma contínua por iniciativa própria ou por indicação médica (Ribeiro *et al.*, 2014), surgindo então a necessidade de perceber quais os riscos inerentes a esta utilização massiva e não fundamentada de IBP.

A doença renal crônica é a principal complicação inerente à prescrição de IBP. Para além disto, existe também a possibilidade de ocorrência de eventos cardiovasculares, hipomagnesemia, infeções, pneumonia, fraturas associadas à diminuição da densidade óssea (Schoenfeld e Grady, 2016), deficiência de vitamina B12, lúpus eritematoso subagudo, interferência com testes laboratoriais para pesquisas de tumores neuroendócrinos e risco de pólipos benignos no estômago (INFARMED, 2017). Embora a lista de riscos seja extensa, o aumento do risco de demência ainda não está comprovado, contudo existem alguns estudos com vista a clarificar esta relação (Alcántara Montero e Sánchez Carnerero, 2017; Goldstein *et al.*, 2017; Gomm *et al.*, 2016; Ford e Swanson, 2017; Moayyedi e Lewis, 2017; Waldum e Martinsen, 2016; Wise, 2016).

Estima-se que a prevalência de demência irá atingir as 80 milhões de pessoas até ao ano de 2040. Está documentado que o risco de demência afeta maioritariamente idosos, tornando-se interessante efetuar uma ligação entre o surgimento desta doença e a sua medicação diária uma vez que, na grande maioria, se tratam de indivíduos polimedicados (Haenisch *et al.*, 2015).

A doença de Alzheimer é um exemplo bem conhecido de demência. Esta demência é provocada pela presença de depósitos extracelulares de placas β amiloides e de complexos neurofibrilares no interior cerebral, conduzindo ao enfraquecimento da densidade dendrítica e, conseqüentemente, ao aparecimento de danos. É importante saber que para existir um depósito de placas β amiloides tem de existir uma desregulação na cascata de produção β amiloide que, neste caso, advém da falha do mecanismo de controlo dos níveis de β amilase, mecanismo dependente do pH. Em condições normais, a bomba de protões e os canais de cloro acidificam os lisossomas da microglia responsáveis pela degradação β amiloide. Quando há uma toma contínua e não controlada de IBP, vai haver um aumento da basicidade e, conseqüentemente, uma diminuição da capacidade de degradação de β amiloide. Está comprovado que os IBP são capazes de atravessar a Barreira Hematoencefálica e, conseqüentemente alterarem o pH a nível cerebral (Ford e Swanson, 2017).

Outro dos riscos associados à toma de IBP é a deficiência em vitamina B12 e existem alguns estudos que associam esta deficiência ao declínio cognitivo (Gomm *et al.*, 2016; Lam *et al.*, 2013). O défice em vitamina B12 é relacionado com dano neurológico, provavelmente por prejudicar a síntese de DNA, a metilação e a neurotoxicidade da homocisteína (Gomm *et al.*, 2016). O ácido gástrico é necessário para clivar a vitamina B12 obtida através dos alimentos ingeridos, em vitamina B12 passível de ser absorvida. Uma vez que os IBP vão suprimir a produção de ácido a nível gástrico, podem conduzir a

um déficit na absorção de vitamina B12. Esta associação mostrou-se mais forte em grupos de jovens com associações de potentes IBP durante um período mínimo de dois anos. Neste estudo, mostrou-se que os níveis normais de vitamina B12 eram normalizados após supressão do IBP (Lam *et al.*, 2013).

A hiper-homocisteinemia associada ao déficit de B12 pode ativar várias proteínas-quinases e inibir a proteína fosfatase 2A (PP2A), que desempenha um papel crucial, pois é a principal serina fosfatase cerebral e evita a hiperfosforilação da proteína tau, responsável pela estabilização dos microtúbulos através da agregação de tubulina (Ortiz-Guerrero *et al.*, 2018, Paula *et al.*, 2009).

Para além da alteração da produção enzimática de β e γ secretases e modulação da degradação de β amiloide e da má absorção de vitamina B12, o aumento da concentração sérica de gastrina causado pela inibição da enzima gástrica na superfície da célula parietal pelos IBP também está relacionado com o possível desenvolvimento de demência (Polimeni *et al.*, 2007).

MATERIAL E MÉTODOS

Este é um trabalho de revisão da literatura com o objetivo de esclarecer a relação entre a toma de Inibidores da Bomba de Protões e o risco de demência. Os artigos incluídos foram obtidos através de pesquisa nas plataformas: Google Académico, *Pubmed*, *Sci-Search* e *B-on* utilizando os termos de pesquisa “Inibidores da Bomba de Protões”, “Demência”, “Efeitos Adversos” e “Uso Prolongado”.

Foram selecionados apenas artigos em língua inglesa, espanhola ou portuguesa.

RESULTADOS

Efeitos adversos dos inibidores da bomba de protões

Inibição do ácido gástrico

Todos os medicamentos têm efeitos adversos, incluindo os IBP, e podem ser divididos em 2 tipos: efeitos relacionados e efeitos não relacionados com a inibição do ácido gástrico. A maioria dos efeitos adversos relacionados com a inibição ácida é observada durante o tratamento a longo prazo com um IBP, enquanto os não relacionados são observados em pacientes com tratamento a longo e curto prazo. A demência poderá ser um efeito secundário dos IBP relacionado com a inibição do ácido gástrico (Kinoshita *et al.*, 2018).

Um dos genes humanos que codificam a ATPase H⁺/ K⁺ (ATP12A / ATP1AL1) é expresso no cérebro, no cólon e placenta, enquanto o outro gene (ATP4A) é expresso apenas nas células epiteliais gástricas. Existem evidências da atividade da ATPase H⁺/ K⁺

no sistema nervoso central (SNC), com certas isoformas expressas. As bombas de prótons (BP) têm várias funções fisiológicas nos neurónios e contribuem para a homeostasia ácido-base e potássica. As BP vesiculares criam o gradiente de prótons necessário para o empacotamento de neurotransmissores em vesículas sinápticas. Além disso, novas evidências indicam que a ATPase H⁺/K⁺ vesicular desempenha um papel interessante tanto na exocitose como na endocitose dos terminais nervosos. Considerando a elevada homologia entre as ATPases do tipo P, é possível que os IBP possam inibir outras bombas iônicas em diferentes órgãos ou até induzir alterações fisiológicas sistêmicas (Ortiz-Guerrero et al., 2018).

Má absorção de Vitamina B12

A vitamina B12 encontra-se maioritariamente nos laticínios e na carne, ou seja, ligada a proteínas. Após os alimentos serem ingeridos, para que a vitamina se dissocie, necessita de ácido gástrico e de pepsina. De seguida, a vitamina B12 liga-se ao fator R (presente na saliva e no suco gástrico) e apenas se dissocia no duodeno, graças a uma protease do suco pancreático alcalino. Por fim, liga-se ao fator intrínseco para ser absorvível no íleo terminal (Eusebi et al., 2017).

Quando há a toma de IBP existe uma diminuição do ácido gástrico, o que pode conduzir à má absorção desta vitamina (Lam et al., 2013). Haenisch em 2015 estabeleceu uma ligação entre a diminuição dos níveis de vitamina B12 e o declínio cognitivo sendo que, as possíveis causas responsáveis por esta relação, seriam a síntese de DNA prejudicada, metilação e neurotoxicidade da homocisteína (Haenisch et al., 2015).

A deficiência da vitamina B12 está presente numa grande proporção de indivíduos com doenças neurológicas. A causa pode estar relacionada com a diminuição da disponibilidade de S-adenosilmetionina responsável pela função neurológica saudável e por um quadro de hiper-homocisteinemia. (Santos *et al.*, 2016).

Assim, quando há deficiência de vitamina B12 há interrupção na metilação ou re-metilação da homocisteína. O organismo, para evitar a acumulação de homocisteína, realiza metabolização pela via da transulfuração. Desta forma, o défice desta vitamina impede a cascata de reações e desvia o substrato para a formação de ácido metilmalónico, suspeito de contribuir com danos neurológicos (Santos *et al.*, 2016).

Em suma, a vitamina B12 é necessária para reações necessárias para o processamento e produção de nucleotídeos, fosfolípidios e neurotransmissores de monoamina. Assim, o défice desta vitamina é uma das principais causas de hiper-homocisteinemia e, por isso, pode-se afirmar que a deficiência em B12 é considerada um fator de risco para a atrofia cerebral, comprometimento cognitivo e demência (Ortiz-Guerrero *et al.*, 2018).

Alteração da produção enzimática de β e γ secretases e modulação da degradação de β amiloide

A inibição prolongada do ácido gástrico pode levar à interferência na absorção de algumas vitaminas e minerais, aumentar a produção de β amiloide e, conseqüentemente, modular a sua degradação pelos lisossomas da microglia (Eusebi *et al.*, 2017), bem como alterar a produção enzimática de β e γ secretases (Haenisch *et al.*, 2015).

O tratamento com IBP aumenta a produção de β amiloide e modula a sua degradação pelos lisossomas da microglia. Várias investigações laboratoriais demonstraram que animais expostos a esta medicação de forma crónica, apresentaram níveis mais elevados de β amiloide cerebral, condição observável particularmente na Doença de Alzheimer (DA) (Eusebi *et al.*, 2017).

Haenisch, em testes laboratoriais demonstrou que os IBP aumentam os níveis do peptídeo β amiloide (β A) no cérebro, afetando diretamente as enzimas β e γ -secretases, culminando num aumento dos níveis de β A e à modulação da degradação do peptídeo pelos lisossomas na microglia (Haenisch *et al.*, 2015). O aumento do peptídeo β A conduzirá à formação de placas β amiloides sendo que, este evento é a causa da DA, uma demência causada pela presença destes depósitos e de emaranhados neurofibrilares intracelulares. O depósito de placas β amiloides é a consequência da desregulação da cascata de produção β amiloide. Em condições normais, a proteína precursora amiloide (PPA) produz um péptido neurotrófico responsável pela saúde neuronal, seguindo uma via não amiloidogénica. Em condições anormais, a PPA entra no interior celular e, nos compartimentos intracelulares, é clivada pela β secretase (BACE-1). De seguida, uma vez que o produto resultante da clivagem pelo BACE-1 aumenta a propensão à clivagem pela γ secretase, há a formação de $A\beta$ (Ford e Swanson, 2017). Existe um mecanismo de controlo que consiste numa resposta imune por parte da microglia dependente do pH. A bomba de prótons e os canais de cloro acidificam os lisossomas da microglia, que são responsáveis pela degradação de β A (Ford e Swanson, 2017). Investigadores sugerem que essa acidificação é mediada pela bomba de prótons V-ATPase. Os IBP exibem propriedades inibitórias nas V-ATPases, que podem contribuir para a inibição da acidificação, redução da degradação do β A e, portanto, aumento dos seus níveis (Haenisch *et al.*, 2015). Em suma, quando existe a toma de IBP vai haver um aumento do pH e, conseqüentemente, uma diminuição da capacidade de eliminação de β amiloide (Ford e Swanson, 2017).

Aumento da concentração sérica de gastrina

Os IBP inibem a enzima gástrica presente na superfície secretora da célula parietal o que conduz a elevações da concentração sérica de gastrina sendo que, este aumento pode ser associado ao desenvolvimento de ansiedade, depressão e demência (Polimeni *et al.*, 2007).

A gastrina e a colecistocinina (CCK) são hormonas intestinais que exercem as suas funções através de recetores transmembranares, denominados recetores CCK1 e CCK2. A gastrina é altamente seletiva para o recetor CCK2. Na periferia, a gastrina é o principal estimulante hormonal da secreção de ácido gástrico e desenvolvimento da mucosa gástrica. A secreção ácida é regulada fundamentalmente pela entrada central via nervo vago e libertação de gastrina estimulada pela refeição. A gastrina ativa os recetores CCK2 das Células tipo-enterocromafim (ECL) e estimula a libertação de histamina. A histamina atua subsequentemente nos recetores H2 das células parietais e estimula a ATPase H⁺/K⁺, local de ação dos IBP. Tendo em conta o papel importante da gastrina na regulação da secreção ácida, o antagonismo do recetor CCK2 conduz à inibição rápida e eficaz da secreção de ácido gástrico. Sob condições fisiológicas normais, a libertação de gastrina é regulada para que não ocorram períodos prolongados de hipergastrinemia contudo, qualquer forma eficaz de inibição da secreção de ácido gástrico (por exemplo, IBP) causa hipergastrinemia sustentada. A hipergastrinemia aumenta a capacidade de secreção ácida do estômago (gastrina) e, para além das consequências agudas também existirá uma ação trófica sobre mucosa gástrica (Barrett *et al.*, 2012).

O rabeprazol é o IBP com maior capacidade de induzir o aumento de gastrina, comparativamente com a mesma dose de omeprazol e esomeprazol. Esta secreção de gastrina induzida pelos IBP no geral é mediada pela libertação de um peptídeo. Embora a elevação da gastrina sérica seja vista como uma resposta fisiológica à supressão do ácido gástrico, certas evidências indicam que o peptídeo libertado e o seu recetor podem ser encontrados em diversas zonas cerebrais (hipocampo, amígdala e dorsal) envolvidas na plasticidade sináptica e em aspetos do comportamento que podem ser alterados em distúrbios como a ansiedade, a depressão e a demência (Polimeni *et al.*, 2007).

Um estudo realizado em 2003 no Reino Unido investigou o composto PD-136,450 (PD), um ligando altamente seletivo para o CCK2, ou seja, que atua como antagonista do recetor da gastrina e, desta forma, diminui a sua concentração. Os investigadores, através de estudo em ratos e coelhos, concluíram que o PD ao diminuir os níveis de gastrina, inibiu a secreção de ácido gástrico, diminuiu os danos induzidos pelo etanol na mucosa gástrica, estimulou a secreção pancreática (via recetores CCK1) e exibiu atividade ansiolítica potente demonstrando desta forma, que a hipergastrinemia tem influência a nível cerebral (Bastaki *et al.*, 2003).

Um conjunto de dados sugere ainda que a pentagastrina, peptídeo sintético derivado da gastrina, levou ao aumento da ansiedade, frequência cardíaca e sintomas de pânico (Polimeni *et al.*, 2007).

Hiperfosforilação das proteínas Tau

A proteína tau apresenta seis isoformas expressas no SNC humano. Em condições normais, as isoformas são expressas numa quantidade equivalente e, em condições

patológicas, existem diferentes proporções de isoformas com diversas morfologias (Ortiz-Guerrero *et al.*, 2018).

Um diagnóstico definitivo da DA só pode ser confirmado histopatologicamente caso haja a presença extensiva de β A e emaranhados neurofibrilares no neocórtex do tecido cerebral. A presença de agregados proteicos é associada a várias doenças neurodegenerativas. Proteínas intrinsecamente desordenadas que são propensas a agregação, como a proteína tau e A-beta, formam uma grande parte desses agregados. No entanto, os agregados A-beta acumulam-se principalmente no ambiente extracelular e os agregados de tau estão presentes no citosol (Rafiee *et al.*, 2017).

Para além disto, a proteína tau é sujeita a várias alterações pós-traducionais, resultando em modificações conformacionais em agregados, bem como alterações na ligação da proteína aos seus ligandos. O principal componente dos emaranhados neurofibrilares são os filamentos helicoidais emparelhados formados a partir da proteína tau hiperfosforilada. A proteína tau desempenha um papel importante nos microtúbulos dos axónios neuronais, estabilizando-os e potenciando a sua formação. Esta proteína também desempenha um papel fundamental em várias vias de sinalização celular. A interação da proteína tau com outros componentes celulares, como o retículo endoplasmático e a membrana celular explica a sua função noutros mecanismos (Rafiee *et al.*, 2017). Quando é hiperfosforilada, fica incapacitada de se ligar e estabilizar os microtúbulos, conduzindo à degeneração dos neurónios afetados consequência da sua acumulação em emaranhados neurofibrilares (Ortiz-Guerrero *et al.*, 2018 Rafiee *et al.*, 2017).

A fosforilação da proteína tau é controlada por proteínas cinases e fosfatases sendo que, a GSK3 β e a PP2A são duas enzimas cruciais nesta regulação. A participação destas enzimas em várias vias de sinalização explica o mecanismo de ação em vários tipos de atividade de fosforilação-desfosforilação da proteína tau, como na vitamina B12 (Rafiee *et al.*, 2017).

Para além de ter sido demonstrada uma alta afinidade dos IBP com a proteína tau (Ortiz-Guerrero *et al.*, 2018) também se sabe que a vitamina B12 é um dos inibidores da sua polimerização e, por isso, a sua deficiência está ligada à inativação da proteína PP2A e consequentemente à hiperfosforilação e agregação da proteína tau e, por fim, à degeneração neuronal (Rafiee *et al.*, 2017).

Embora o efeito da deficiência de vitamina B12 no cérebro de um doente de Alzheimer seja exercido principalmente pela inativação da PP2A e pela hiperfosforilação da proteína tau, a ligação direta da vitamina B12 à proteína tau e consequentemente a inibição da agregação dessa proteína podem constituir um mecanismo alternativo (Rafiee *et al.*, 2017).

O lansoprazol apresenta uma elevada afinidade com a proteína tau, o que é bastante interessante para o desenvolvimento de técnicas não invasivas para diagnosticar a DA nos estágios iniciais. Contudo, muitos dos estudos ainda estão em estágios pré-clínicos ou

precoces de ensaios clínicos e, por isso, são necessárias investigações adicionais para decodificar as interações dos IBP com a proteína tau (Ortiz-Guerrero *et al.*, 2018).

Inibidores da Bomba de Protões e risco de demência

Em 1997 surgiram os primeiros relatos de distúrbios graves no SNC durante o tratamento com um inibidor da bomba de protões, neste caso, o omeprazol. Estes relatos surgiram de uma clínica em Israel e abordam o testemunho de três pacientes medicados com 20mg diários deste IBP. O primeiro paciente, um homem com 53 anos, revelou episódios de desorientação e amnésia. A segunda paciente, uma mulher de 44 anos, à semelhança do anterior, também afirmou ter episódios de amnésia e um declínio nas suas capacidades intelectuais. Por fim, o último relato foi de um homem de 35 anos que revelou episódios de desorientação coincidentes com o início da toma do IBP. Após a descontinuação do tratamento foi possível observar-se uma reversão da sintomatologia nos três pacientes, o que permitiu a criação de uma ligação do efeito adverso reportado e a toma do fármaco (Fireman *et al.* 1997, Novotny *et al.*, 2019).

No ano de 2005, um estudo conduzido em Itália retrata o aparecimento de doenças não psiquiátricas induzidas por fármacos, em que surgiram relatos do envolvimento do esomeprazol e do rabeprazol em distúrbios como pensamentos anormais, alucinações e hipercinesia sendo que, o esomeprazol, foi o mais referenciado. Este estudo iniciou-se em janeiro de 2002 e consistiu fundamentalmente na análise de Reações Adversas a Medicamentos (RAMs) reportadas por médicos de Clínica Geral. As RAMs foram divididas em Distúrbios do Sistema Nervoso Central e Periférico e Distúrbios Psiquiátricos. De janeiro de 2002 a dezembro de 2003, 171 médicos de Clínica Geral enviaram 1892 RAMs reportadas por um total de 179786 pacientes. Destas 1892 RAMs, 10 advieram da toma de esomeprazol. Este estudo concluiu que a maioria das reações neuropsiquiátricas relaciona-se com medicamentos não indicados para o tratamento de doenças do Sistema Nervoso e, embora numa amostra reduzida, os IBP também foram associados a este tipo de RAMs (Galatti *et al.*, 2005).

Em 2007, o rabeprazol é alvo de investigação após uma paciente caucasiana de 55 anos de idade ter revelado, numa consulta de Neuropsiquiatria, sintomas de ansiedade e ataques de pânico recorrentes. Esta paciente, para além de um episódio depressivo há 8 anos, ultrapassado com um tratamento de 4 meses com antidepressivos, não apresentava outro historial de problemas neuropsiquiátricos contudo, tinha iniciado há 10 dias um tratamento com 20mg diários de rabeprazol, após queixas dispépticas. Uma vez que os sintomas de medo, ataques de pânico, pesadelos noturnos e confusão episódica coincidiam com o início do tratamento com o IBP, este foi descontinuado e, após descontinuação, as queixas desapareceram no prazo de dois dias. Com o reaparecimento dos sintomas dispépticos que tinham conduzido à toma do rabeprazol a paciente realizou um teste para a *Helicobacter Pylori* e, uma vez positivo, em concomitância com os antibióticos iniciou a

toma profilática de 40mg/dia de esomeprazol e, com este IBP, não houve o aparecimento de qualquer queixa do foro psiquiátrico (Polimeni *et al.*, 2007).

Anos mais tarde, em 2013, Badiola publicou o primeiro estudo que relata uma possível associação entre a toma de um IBP (lansoprazol) e o aumento da produção de β amiloide, não apenas em culturas celulares, mas também em animais (Badiola *et al.*, 2013).

O estudo de Haenisch em 2015 comprovou que a toma de IBP, a idade avançada, a presença de alelo ApoE4, a depressão, a diabetes e um historial de acidente vascular cerebral aumentem o risco de demência, outros estudos vieram confirmar que a toma de IBP em indivíduos jovens (entre os 20 e os 26 anos) saudáveis também influencia negativamente várias funções cognitivas (Akter *et al.*, 2015).

Gomm analisou os três IBP mais utilizados (omeprazol, pantoprazol e esomeprazol) e pôde concluir que têm efeitos secundários similares contudo, há uma maior propensão ao desenvolvimento de demência com a toma de esomeprazol (Gomm *et al.*, 2016). O lansoprazol também demonstrou influenciar a atividade enzimática das β e γ secretases, substâncias necessárias para clivar a proteína precursora de amiloide a partir da qual se forma β amiloide tóxica (Novotny *et al.*, 2019).

Já foi documentada a relação existente entre as doses de IBP e a probabilidade de desenvolvimento de demência sendo que, quanto maiores forem as doses, maior é a probabilidade (Novotny *et al.*, 2019).

DISCUSSÃO

Os IBP, desde a sua introdução na prática clínica no final dos anos 90, tiveram um impacto profundo nos resultados clínicos de pacientes com doença péptica ácida. Atualmente, estes fármacos continuam a ter um forte impacto positivo quando usados adequadamente para as indicações estabelecidas (Jaynes e Kumar, 2018).

Os estudos publicados apresentam algumas incertezas e risco de viés; amostras pequenas, uma classificação pouco clara da demência em causa e o facto de se basearem em relatos e não em estudos experimentais, tornam muitos dos estudos publicados ambíguos (Akter *et al.*, 2015).

O estudo desenvolvido em 2005 (Galatti *et al.*, 2005) é um exemplo claro de um estudo inconclusivo uma vez que, para além de não acompanhar o período após a suspensão do IBP com o intuito de confirmar que as reações adversas desapareceram com a interrupção do consumo do fármaco, também não fornece informação relativa a toda a medicação efetuada pelos doentes incluídos no estudo, o que não permite aos investigadores concluir que as reações reportadas se devem ao fármaco estudado.

Segundo Kinoshita, a maioria dos efeitos adversos relacionados com a inibição ácida é observada durante o tratamento a longo prazo com um IBP (Kinoshita *et al.*, 2018). Contudo, de acordo com outro estudo de 2007, (Polimeni *et al.*, 2007) as evidências de

sintomas associados à inibição ácida dos IBP surgiram após 10 dias de tratamento, ou seja, contraria as evidências atuais de que as manifestações dos efeitos secundários estão dependentes de um consumo prolongado.

O estudo realizado por Kinoshita (Kinoshita *et al.*, 2018) revela alguns aspetos inconclusivos porque, embora tenham sido relatados vários efeitos adversos relacionados com a toma de IBP, a sua relevância clínica não está clara, uma vez que as evidências relatadas nesses estudos não são esclarecedoras, pois a maioria é baseada em estudos observacionais retrospectivos e as taxas de risco relatadas são baixas. É importante administrar IBP apenas em pacientes que terão um benefício clínico substancial e continuar a investigar os efeitos adversos destes fármacos com recurso a estudos prospetivos.

No estudo de Ortiz-Guerrero, (Ortiz-Guerrero, 2018) conclui-se que são necessários mais estudos para comprovar a suscetibilidade diferencial entre a DA e a demência vascular, considerando os efeitos dos IBP na proteína β A e tau, bem como na função endotelial. Tendo em conta os efeitos dos IBP nos níveis de vitamina B12 e, possivelmente, os efeitos indiretos nos transportadores iónicos membranares, é necessária a monitorização nutricional e eletrolítica em pacientes que usam IBP cronicamente, principalmente idosos e pacientes com desnutrição crónica ou condições crónicas debilitantes.

Em 2018, Jaynes afirmou que apesar de existir um grande número de estudos, a qualidade geral das evidências dos efeitos adversos do uso prolongado de IBP é baixa uma vez que estes apresentam conclusões cuidadas, baseadas em associações fracas e, em parte, responsáveis pelo crescente alarme sobre a prescrição de IBP hoje em dia (Jaynes e Kumar, 2018).

Embora diferentes mecanismos tenham sido descritos para explicar os efeitos da deficiência de vitamina B12 na demência, são necessários mais ensaios clínicos para entender esta relação. Além disso, são necessários mais estudos para determinar se a deficiência de vitamina B12 é um evento causal na demência ou um fator associado.

Para que se possam estabelecer as relações de causa-efeito entre os IBP e a demência necessitam de se realizar ensaios clínicos randomizados (Alcántara Montero e Sánchez Carnerero, 2017). Também se torna necessário considerar o risco - benefício do uso crónico de IBP e, acima de tudo, estabelecer uma indicação terapêutica adequada. Para explicar alguns efeitos cognitivos agudos e crónicos, é possível que os IBP afetem preferencialmente o hipocampo e o neocórtex associativo através de um mecanismo de neuroplasticidade. Contudo, até à data, não existem evidências de ensaios *in vivo* ou *in vitro* para confirmar esta teoria (Ortiz-Guerrero *et al.*, 2018).

Para além disto, a associação pode ser estabelecida entre vários medicamentos pertencentes à mesma classe farmacológica, o que dificulta o estudo (Ford e Swanson, 2017). Torna-se por isso fundamental considerar, em estudos futuros, pacientes com características específicas para ser possível estudar as alterações de resposta ao fármaco e a melhor terapia a adotar.

Os riscos da administração de IBP a longo prazo devem ser considerados na prática clínica, embora a maioria das evidências apresentadas em relação a esses riscos não seja consistente ou adequada para tirar conclusões firmes (Kinoshita *et al.*, 2018).

CONCLUSÃO

É importante referir que antes da prescrição de um IBP, devem ser estudadas todas as alternativas associadas a um menor leque de efeitos adversos. Estas alternativas podem ser a adoção de medidas não farmacológicas ou, caso os sintomas não atenuem com estas medidas, a toma de alternativas farmacológicas dos IBP é uma opção viável, como é o caso dos antiácidos e dos antagonistas dos recetores H₂ da histamina. Quando não há a possibilidade de optar por uma alternativa farmacológica, é necessário estabelecer o risco - benefício do uso prolongado de IBP e, acima de tudo, alterar hábitos de prescrição desmedida, seguindo criteriosamente as *guidelines* existentes.

Os resultados deste trabalho não permitem afirmar que existe um aumento do risco de demência consequente da toma de IBP contudo, foi possível analisar diferentes efeitos secundários deste subgrupo farmacoterapêutico que explicam de que forma se pode estabelecer esta relação de causa-efeito.

Devido à origem multifatorial da demência, estudos futuros são necessários para considerar fatores ambientais e genéticos associados, bem como biomarcadores e outras covariáveis que podem aumentar o risco de demência em pacientes que consomem IBP.

REFERÊNCIAS

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. *Alzheimers Res Ther.* 2015 Dec 27;7:79. doi: 10.1186/s13195-015-0164-8. PMID: 26714488; PMCID: PMC4696341.

Alcántara Montero A, Sánchez Carnerero CI. Inhibidores de la bomba de protones y riesgo de demencia. *Semergen*, 2017, 43(3), e29–e30. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2016.03.020>

Badiola N, Alcalde V, Pujol A, Münter L-M, Multhaup G, Lleó A, et al. The Proton-Pump Inhibitor Lansoprazole Enhances Amyloid Beta Production. *PLoS ONE*, 2013, 8(3): e58837. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058837>

Barrett TD, Lagaud G, Wagaman P, Freedman JM, Yan W, Andries L, Rizzolio MC, Morton MF, Shankley NP. The cholecystokinin CCK2 receptor antagonist, JNJ-26070109, inhibits gastric acid secretion and prevents omeprazole-induced acid rebound in the rat. *Br J Pharmacol.* 2012 Jul;166(5):1684-93. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01878.x. PMID: 22300007; PMCID: PMC3419911.

Bastaki, S., Hasan, M., Chandranath, S. *et al.* PD-136,450: A CCK₂ (gastrin) receptor antagonist with antisecretory, anxiolytic and antiulcer activity. *Mol Cell Biochem* 2003, 252, 83–90. <https://doi.org/10.1023/A:1025566919581>

Direção Geral de Saúde - Norma no 036/2011. (30 de setembro 2011). Supressão Ácida: Utilização dos Inibidores da Bomba de Protões e das suas Alternativas Terapêuticas. <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0362011-de-30092011.aspx>

Eusebi LH, Rabitti S, Artesiani ML, Gelli D, Montagnani M, Zagari RM, Bazzoli F. Proton pump inhibitors: Risks of long-term use. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jul;32(7):1295-1302. doi: 10.1111/jgh.13737. PMID: 28092694.

Fireman Z, Kopelman Y, Sternberg A. Central nervous system side effects after proton pump inhibitor treatment [1]. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 1997, 25(4), 718. <https://doi.org/10.1097/00004836-199712000-00047>

Ford RL, Swanson KA. Proton-Pump Inhibitors and Risk of Dementia. *Consult Pharm*. 2017 Nov 1;32(11):682-686. doi: 10.4140/TCP.n.2017.682. PMID: 29113635.

Galatti L, Giustini SE, Sessa A, Polimeni G, Salvo F, Spina E, Caputi AP. Neuropsychiatric reactions to drugs: An analysis of spontaneous reports from general practitioners in Italy. *Pharmacological Research*, 2005, 51(3), 211–216. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2004.08.003>

Goldstein FC, Steenland K, Zhao L, Wharton W, Levey AI, Hajjar L. Proton Pump Inhibitors and Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia. *J Am Geriatr Soc*, 2017, 65: 1969-1974. <https://doi.org/10.1111/jgs.14956>

Gomm W, von Holt K, Thomé F, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol*. 2016;73(4):410–416. doi:10.1001/jamaneurol.2015.4791

Haenisch, B., von Holt, K., Wiese, B. et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2015, 265, 419–428. <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0554-0>

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP / Ministério da Saúde. Prontuário Terapêutico – 11 (2012) Inibidores da Bomba de Protões (pp. 278-308) ISBN: 978-989-8369-11-6

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP / Ministério da Saúde. Inibidores da bomba de protões (IBP). Recomendações Terapêuticas, nº.3, (março 2017). <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1909769/Inibidores+da+Bomba+de+Prot%C3%B5es/fe44c351-515c-4ab4-a437-689f2f8c1aae>

Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Ther Adv Drug Saf*. 2018 Nov 19;10:2042098618809927. doi: 10.1177/2042098618809927. PMID: 31019676; PMCID: PMC6463334.

Kinoshita Y, Ishimura N, Ishihara S. Advantages and Disadvantages of Long-term Proton Pump Inhibitor Use. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24:182-196. <https://doi.org/10.5056/jnm18001>

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):2435–2442. doi:10.1001/jama.2013.280490

Moayyedi P, Lewis MA. Proton Pump Inhibitors and Dementia: Deciphering the Data. *American Journal of Gastroenterology*, 2017, 112(12), 1809–1811. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.415>

Novotny M, Klimova B, Valis M. PPI Long Term Use: Risk of Neurological Adverse Events? *Front Neurol*. 2019 Jan 8;9:1142. doi: 10.3389/fneur.2018.01142. PMID: 30671013; PMCID: PMC6331532.

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 Plasticity*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/5257285>

Paula, V.D., Guimarães, F.C., & Forlenza, O.V. Papel da proteína Tau na fisiopatologia da demência frontotemporal. *Revista De Psiquiatria Clínica*, 2009, 36, 197-202. DOI:10.1590/S0101-60832009000500004

Polimeni G, Cutroneo P, Gallo A, Gallo S, Spina E, Caputi AP. Rabeprazole and Psychiatric Symptoms. *Annals of Pharmacotherapy*. 2007;41(7-8):1315-1317. doi:10.1345/aph.1K134

Rafiee S, Asadollahi K, Riazi G, Ahmadian S, Saboury AA. Vitamin B12 Inhibits Tau Fibrillization via Binding to Cysteine Residues of Tau. *ACS Chemical Neuroscience*, 2017, 8(12), 2676–2682. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.7b00230>

Ribeiro S, Bathy J, Trabulo D, Cremers MI, Oliveira AP, Pedroso ME. Uso inapropriado de inibidores da bomba de prótons num serviço de medicina interna. *GE Jornal Português de Gastrenterologia*, 2014, 21(1), 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.jpg.2012.12.008>

Santos EC, Brito A, Pereira IRO. Vitamin B12 Deficiency: a Factor That Induces Depression? *Cadernos de Pós-Graduação Em Distúrbios Do Desenvolvimento*, 2016, 16(2), 33–46. <http://dx.doi.org/10.5935/1809-4139.20160005>.

Schoenfeld AJ, Grady D. Adverse Effects Associated With Proton Pump Inhibitors. *JAMA Intern Med*. 2016 Feb;176(2):172-4. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7927. PMID: 26751904.

Waldum HL, Martinsen TC. Proton Pump Inhibitors and Dementia Incidence. *JAMA Neurol*. 2016;73(8):1026. doi:10.1001/jamaneurol.2016.1497

Wise J. Proton pump inhibitors may be linked to dementia risk *BMJ (Clinical Research Ed.)* 2016; 352: i972 doi:10.1136/bmj.i972

ÍNDICE REMISSIVO

A

Acolhimento 45, 48, 49, 50, 98, 99, 100, 101, 103, 104, 105, 106

Alzheimer 69, 70, 116, 119, 121

Anormalidade 54, 58

Ansiedade 88, 89, 104, 105, 119, 120, 122, 168, 169, 170, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 181

Antimicrobianos 27, 28, 29, 31, 32, 33

Antioxidante 62, 70, 71, 72, 134, 135

Assistência especializada 104, 128

Auriculoterapia 152, 153, 158, 159, 163, 165, 166, 167

B

Bronquite obstrutiva crônica 58

C

Câncer 83, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141

Centro cirúrgico 11, 13, 14, 23, 128, 129, 130, 131, 132

Citocina pró-inflamatória 1, 2

Contraindicações 152, 165

Cura 78, 134, 153, 172, 180, 185, 186, 187, 188

D

Demência 114, 116, 117, 118, 119, 120, 122, 123, 124, 125, 127

Depressão 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 119, 120, 123, 148, 149, 150, 185, 187

Dermatite periestoma 73, 74, 76, 78, 80, 81, 83

Docente 61, 180, 181, 183, 184, 185, 188, 189, 196

E

Emergência 14, 73, 82, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 95, 96, 97, 129

Enfisema pulmonar 58

Equipe multiprofissional 27, 28, 29, 32, 45, 48, 78, 93, 103, 105, 130, 131, 143

Espirometria 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60

Estresse 62, 72, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 99, 105, 143, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 166, 170, 174, 176, 177, 179, 180, 181, 182, 183, 187

F

Fibromialgia 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113

G

Gerenciamento de antibióticos 27, 28

H

Humanização 45, 46, 47, 48, 49, 50, 99, 101, 103, 106, 181

I

Indústria farmacêutica 34, 36, 37, 38, 40, 43

Internação hospitalar 79

L

Linfócito 2, 11, 23

Lista de Verificação de Cirurgia Segura 11, 13, 14

M

Medicamentos 36, 37, 38, 40, 44, 88, 117, 122, 124, 130, 137, 170, 174, 187, 192, 194

O

Omeprazol 120, 122, 123

Ostomia 74, 76, 80, 81

P

Paciente cirúrgico 20, 22, 128, 129, 130, 131

Perioperatório 20

Polimorfismo 1, 2, 3

Prevenção 13, 70, 73, 74, 75, 78, 80, 81, 91, 96, 115, 134, 140, 169, 171, 180, 186, 187, 188, 192, 193

Q

Qualidade de vida 64, 69, 70, 71, 78, 79, 80, 90, 99, 113, 141, 143, 144, 146, 147, 148, 149, 150, 166, 168, 170, 171, 173, 175, 176, 180, 186

R

Reação em cadeia da polimerase 2

Reações adversas 122, 123, 152, 165

Resistência bacteriana 27, 28

S

Saúde mental 88, 89, 90, 107, 109, 110, 111, 148, 149, 170, 175, 177

Serviço de atendimento móvel de urgência 92, 93, 96

Sinais vitais 94, 128, 130

Síndrome de Burnout 90, 142, 143, 144, 146, 147, 148, 150, 151, 180, 181, 182, 183, 184, 186, 187, 188, 189, 190

Sistema imunológico 62, 70, 71

Suplementação 61, 63, 64, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 135

T

Tireoidite de Hashimoto 61, 62, 68, 71, 72

U

Unidade de terapia intensiva 33, 46, 49, 50, 91, 98, 101, 103, 104, 105, 106, 128, 129, 131, 132, 142, 144, 146, 147, 150, 151

Unidade de terapia intensiva neonatal 98, 101, 103, 104, 105, 106, 146, 151

Urgência 14, 73, 82, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 95, 96, 104, 129, 130, 131

V

Vitamina B12 116, 117, 118, 121, 124

Vitamina C 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141



PROMOÇÃO DA SAÚDE E QUALIDADE DE VIDA

4

 www.atenaeditora.com.br

 contato@atenaeditora.com.br

 @atenaeditora

 www.facebook.com/atenaeditora.com.br



PROMOÇÃO DA SAÚDE E QUALIDADE DE VIDA 4

 www.atenaeditora.com.br

 contato@atenaeditora.com.br

 @atenaeditora

 www.facebook.com/atenaeditora.com.br