

UFAL

INSTITUTO DE CIÊNCIA FARMACÊUTICA

CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

**USO DE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS E DESENVOLVIMENTO DA
DOENÇA DE ALZHEIMER (DA): UMA REVISÃO DA LITERATURA**

ANDERSON CRISTIAN PEREIRA VIEIRA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

Campus A. C. Simões

Tabuleiro dos Martins

57072-970 - Maceió - AL

ANDERSON CRISTIAN PEREIRA VIEIRA

**USO DE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS E DESENVOLVIMENTO DA
DOENÇA DE ALZHEIMER (DA): UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como
requisito para graduação no curso de Farmácia da
Universidade Federal de Alagoas (UFAL).

Orientador: Prof. Dr. Gerson Gomes dos Santos Junior.

Maceió – AL

2025

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecária: Betânia Almeida dos Santos– CRB-4 – 1542

V658u Vieira, Anderson Cristian Pereira.
 Uso de inibidores da bomba de prótons e desenvolvimento da doença de
 Alzheimer (DA): uma revisão da literatura. / Anderson Cristian Pereira Vieira.
 – 2025.
 71 f. : il. color.

 Orientador: Gerson Gomes dos Santos Junior.
 Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) –
 Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas.
 Maceió, 2025.

 Bibliografia: f. 63-71.

 1. Alzheimer. 2. Vitamina B12 – deficiência . 3. Inibidores químicos –
 prótons. 4. Demência. I. Título.

CDU: 615.015.1: 616.894

AGRADECIMENTOS

Em primeiro momento, quero agradecer a Deus por ter me concedido a oportunidade de aprender muitas lições de vida e vivenciar experiências enriquecedoras durante minha graduação de Farmácia na UFAL. Quero agradecer imensamente aos meus pais, Ademilton e Adeilma, por estarem ao meu lado nos bons e nos maus momentos, e serem o alicerce para a minha evolução pessoal e no âmbito acadêmico.

Gratidão também pela companhia de uma pessoa incrível e amorosa, minha namorada Eduarda, que me deu apoio emocional durante o desenvolvimento do meu TCC. Seu companheirismo, amor e cuidado foram essenciais para o progresso desse trabalho.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Gerson Gomes, por toda atenção e zelo em suas orientações. Seus ensinamentos foram imprescindíveis para o desenvolvimento, organização e desfecho deste trabalho. Gratidão também pela disponibilidade e prontidão em suas orientações.

Aos membros da banca examinadora por aceitarem o convite e pelas valiosas contribuições para o crescimento do meu trabalho.

Por fim, só tenho a agradecer pela possibilidade de ajudar as pessoas ao meu redor por meio do conhecimento construído.

RESUMO

Introdução. No final do século XX, os inibidores da bomba de prótons (IBPs) começaram a ser comercializados como parte do tratamento e prevenção de doenças gastrointestinais, como úlceras, gastrite e refluxo gastroesofágico (DRGE), com a promessa de supressão ácida completa e duradoura que permite o uso em uma única dose diária. Desde então, se tornaram alguns dos agentes mais prescritos em ambientes ambulatoriais e hospitalares em todo o mundo. Porém, surgiram preocupações de segurança quanto ao uso dos inibidores de bomba de prótons (IBPs) com base no risco de demência, principalmente a doença de Alzheimer (DA), devido aos possíveis efeitos colaterais ocorridos após atravessarem a barreira hematoencefálica ou devido à possibilidade desses fármacos prejudicarem a absorção da vitamina B12 e ferro. **Objetivo.** Revisar a literatura científica mais recente para estabelecer uma possível relação entre o uso dos IBPs e o aumento do risco para o desenvolvimento da Doença de Alzheimer (DA). **Metodologia.** Foram pesquisadas as bases de dados eletrônicos do PubMed, ScieLO, Google Acadêmico, onde foram selecionados estudos publicados nos últimos 6 anos, limitando-se a ensaios clínicos randomizados (RCTs), revisões sistemáticas, metanálises e estudo de coorte pertinente. Objetivou-se, dessa forma, realizar uma síntese das evidências acumuladas ao longo desse período. **Resultados.** Foram incluídos dez artigos nesta revisão, cinco foram revisões sistemáticas, duas metanálises, um ensaio clínico randomizado e duplo-cego e dois estudos de coorte, no qual apresentaram o risco relativo da utilização dos IBPs em relação ao desenvolvimento da Doença de Alzheimer (DA) e em relação ao déficit vitamínico de B12 e ferro gerados pela utilização crônica dessa classe de fármacos. **Conclusão.** Em resumo, não foi encontrada nenhuma associação estatisticamente significativa ou clinicamente significativa entre o uso dos IBPs e o desenvolvimento da demência de todas as causas conhecidas ou da doença de Alzheimer (DA) especificamente. No geral, a evidência foi classificada como de qualidade muito baixa.

Descritores: Inibidores da bomba de prótons; Doença de Alzheimer; Demência; Risco; Vitamina B12; Ferro.

ABSTRACT

Introduction. In the late 20th century, proton pump inhibitors (PPIs) began to be marketed as part of the treatment and prevention of gastrointestinal diseases, such as ulcers, gastritis and gastroesophageal reflux (GERD), with the promise of complete and long-lasting acid suppression that allows use in a single daily dose. Since then, they have become some of the most prescribed agents in outpatient and inpatient settings worldwide. However, safety concerns have arisen regarding the use of proton pump inhibitors (PPIs) based on the risk of dementia, mainly Alzheimer's disease (AD), due to possible side effects occurring after crossing the blood-brain barrier or due to the possibility of these drugs impairing the absorption of vitamin B12 and iron. **Objective.** To review the most recent scientific literature to establish a possible relationship between the use of PPIs and the increased risk of developing Alzheimer's disease (AD). **Methodology.** The electronic databases of PubMed, ScieLO, and Google Scholar were searched, where studies published in the last 6 years were selected, limited to randomized clinical trials (RCTs), systematic reviews, meta-analyses, and pertinent cohort studies. The aim was to synthesize the evidence accumulated over this period. **Results.** Ten articles were included in this review, five of which were systematic reviews, two were meta-analyses, one was a randomized, double-blind clinical trial, and two were cohort studies, which presented the relative risk of PPI use in relation to the development of Alzheimer's disease (AD) and in relation to vitamin B12 and iron deficiency generated by the chronic use of this class of drugs. **Conclusion.** In summary, no statistically significant or clinically significant association was found between the use of PPIs and the development of dementia from all known causes or Alzheimer's disease (AD) specifically. Overall, the evidence was classified as very low quality.

Descriptors: Proton pump inhibitors; Alzheimer's disease; Dementia; Risk; Vitamin B12; Iron.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Progressão da doença de Alzheimer (DA).....	17
Figura 2. Ressonância magnética: Avaliação qualitativa/quantitativa do hipocampo	19
Figura 3. Porcentagem do público em geral que concorda com a afirmação “A demência é causada por um estilo de vida pouco saudável” por um grupo de renda de países do Banco Mundial em 2019 e 2024	21
Figura 4. Dois modelos hipotéticos que se ligam às principais características da doença de Alzheimer	23
Figura 5. Disseminação transsináptica.....	24
Figura 6. Estágio I a III do desenvolvimento da patologia neurológica cortical, Doença de Alzheimer (DA).....	27
Figura 7. Estágio IV a VI do desenvolvimento da patologia neurológica cortical, Doença de Alzheimer (DA).....	28
Figura 8. Estrutura molecular dos inibidores da bomba de prótons (IBPs).....	31
Figura 9. Forma estrutural geral do mecanismo de ativação dos PPIs	35
Figura 10. Efeitos colaterais e possíveis mecanismos subjacentes ao tratamento de longo prazo com inibidores da bomba de prótons	37
Figura 11. Efeitos da administração crônica de IBP no SNC e na elevação da placa A β e no comprometimento cognitivo.....	39
Figura 12. Deficiências de micronutrientes induzidas por IBP, eixo intestino-cérebro e implicações cognitivas.....	42
Figura 13. Efeito inibitório da vitamina B12 em relação à formação de agregados da proteína tau	43
Figura 14. Reação de Fenton.....	45
Figura 15. Implicação dos metais na neurotoxicidade da proteína A β	46
Figura 16. Fluxograma de seleção dos estudos para revisão da literatura.....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estágios I-VI da patologia neurológica cortical da Doença de Alzheimer.....	25
Tabela 2 . Biomarcadores para o diagnóstico da Doença de Alzheimer (DA).....	29
Tabela 3. Comparação da farmacocinética dos inibidores da bomba de prótons.....	32
Tabela 4. Propriedades químicas e presença (indicado por +) de sítios de ligação específicos de cisteína (CYS) dos inibidores da bomba de prótons (IBPs)	34
Tabela 5. Descrição dos componentes da estratégia PICO.....	47
Tabela 6. Características gerais dos estudos incluídos nesta revisão da literatura	51
Tabela 7. Análises de subgrupos da associação do uso de IBP com deficiência de ferro em 646 receptores estáveis de transplante renal.....	55

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

A β = Beta Amiloides

A β 42 = Beta amilóides 42

ADF = Anemia ferropriva

APP = Proteína Precursora de Amiloide

aMCI = Comprometimento Cognitivo Leve Amnésico

ATPase = H⁺K⁺-adenosina-trifosfatase

AUC = Exposição sistêmica ao medicamento

BACE1 = Enzimas de clivagem de APP do sítio β 1

BHE = Barreira Hematoencefálica

CCG = Comprometimento Cognitivo Geral

CCL/MCI = Comprometimento Cognitivo Leve

CYSs = Moléculas de cisteína

DA = Doença de Alzheimer

DRDA = Doença de Alzheimer de demências relacionadas

DRGE = Doença do Refluxo Gastroesofágico

DUP = Úlcera péptica

EROs = Espécies reativas de oxigênio

fAb = Peptídeo amiloide-b fibrilar de Alzheimer

Fe²⁺ = Ferro heme ou ferro ferroso

Fe³⁺ = Ferro não heme ou ferro férrico

FPN1 = Ferroportina 1

HR = Taxa de risco

H₂O₂ = Peróxido de hidrogênio

H2-RAs = Antagonistas do receptor de histamina-2

IBP = Inibidor da Bomba de Prótons

iGSM = Moduladores inversos da enzima γ -secretase

IRE = Elemento regulador do ferro

I² = Heterogeneidade

LCR = Líquido Cefalorraquidiano

LIC = Ferro hepático

MAPT = Proteína tau associada aos microtúbulos

MgATP = Adenosina 50-trifosfato de magnésio

NOS = Escala Newcastle-Ottawa
NTs = Emaranhads neurofibrilares
OH = Radical hidroxila
OMS = Organização Mundial da Saúde
ORs = Odds ratio
PART = Tauopatia primária relacionada à idade
PET = Tomografia por emissão de pósitrons
PP2A = Proteína fosfatase 2^a
PSEN1 = Presenilina 1
PSEN2 = Presenilina 2
P.S = Peso seco
P-Tau = Tau fosforilada
RM = Ressonância Magnética
RRs = Riscos relativos
RTCs = Ensaios clínicos randomizados
RTR = Transplante renal
SBP = Peritonite bacteriana espontânea
SIBO = Suerescimento Bacteriano no Intestino Delgado
SNC = Sisteia Nervoso Centra
SPECT = Tomografia por emissão de fóton único
SUS = Sistema único de saúde
TAU = Tubulina unidade associada
TC = Tomografia computadorizada
T-Tau = Tau total
V-ATPases = Bombas de prótons vesiculares

Sumário

1.	INTRODUÇÃO	11
2.	JUSTIFICATIVA	13
3.	OBJETIVOS	13
3.1	Objetivo Geral	13
3.2	Objetivos Específicos	13
4.	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	14
4.1	Doença de Alzheimer (DA)	14
4.1.1	Definição, Caracterização e Diagnóstico.....	15
4.1.2	Epidemiologia.....	19
4.1.3	Patogênese, genética e biomarcadores.....	22
4.2	Inibidores da bomba de prótons (IBPs).....	30
4.2.1	Mecanismo de ação dos inibidores de prótons	33
4.2.2	Efeitos adversos dos IBPs	36
4.2.3	Correlação entre IBPs e a Doença de Alzheimer (DA)	39
4.2.3.1	Aumento dos níveis de β -amilóides induzido pelos IBPs.....	40
4.2.3.2	Consequência do déficit de vitamina B12 ocasionado pelos IBPs.....	41
4.2.3.3	Deficiência de ferro e implicações metabólicas impulsionadas pelos IBPs	44
5.	METODOLOGIA.....	47
5.1	Pergunta de pesquisa	47
5.2	Seleção dos estudos	47
5.3	Critérios de inclusão de dados	47
5.4	Critérios de exclusão de dados	48
5.5	Extração dos dados	48
6.	RESULTADOS	49
7.	DISCUSSÃO	57
8.	CONCLUSÃO.....	62
	REFERÊNCIAS	63

1. INTRODUÇÃO

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs), grupo de pró-fármacos utilizado no tratamento de doenças relacionadas à secreção do ácido gástrico, continuam sendo um dos pilares para garantir uma melhor qualidade de vida de pessoas que apresentam exacerbação da secreção ácida estomacal (SCHNOLL-SUSSMAN *et al.*, 2020). Introduzidos na segunda metade do século XX, após o surgimento dos antagonistas dos receptores H2 (H2-RAs) – bloqueadores do receptor da histamina nas células parietais, resultando em redução da liberação de íons de hidrogênio no estômago -, essa classe de fármacos se expandiu nas últimas décadas, com a promessa de supressão ácida completa e duradoura que permite o uso em uma única dose diária, diferentemente dos H2-RAs (SAVARINO *et al.*, 2018).

No entanto, o aumento na utilização desses fármacos pela população mundial, sobretudo com a utilização indevida desses medicamentos em contexto de atenção primária e em ambiente hospitalar, tem gerado uma preocupação crescente dos profissionais de saúde em relação às possíveis reações adversas advindas da administração desses fármacos (SAVARINO *et al.*, 2018).

Nesse sentido, essa preocupação ocorre devido à possibilidade dos IBPs atravessarem a barreira hematoencefálica (BHE) ou devido aos efeitos indiretos sistêmicos ocasionados pela administração desses fármacos, o que levanta questões farmacocinéticas e, assim, ressalta a importância do monitoramento rigoroso durante o uso clínico, porque essas condições podem gerar efeitos colaterais neurológicos e alterações sistêmicas (KHAN, Z. *et al.*, 2024).

Dentre as alterações sistêmicas evidenciadas nos estudos, ressalta-se o aumento da produção de placas de amiloide- β (A β) no cérebro pelos fármacos inibidores da bomba de prótons (IBPs). O aumento no número total dessas placas A β tem efeito direto na cognição e na morte celular em camundongos transgênicos APP/tau, condição que gera preocupações à espécie humana, porque um dos efeitos mais descritos na demência está relacionado ao aumento da produção dessas placas A β (BADIOLA *et al.*, 2013). Além disso, foi demonstrado in vivo e in vitro que o lansoprazol, fármaco pertencente à classe dos inibidores de prótons, aumenta a produção de A β , quadro que apoia a teoria de que os IBPs desencadeariam a Doença de Alzheimer (DA) ao aumentar a produção de A β (DAROCHA-SOUTO *et al.*, 2011).

Ademais, há evidências de que os IBPs diminuem a absorção da Vitamina B12 presentes nos alimentos (ITO *et al.*, 2010). Isso ocorre porque a vitamina B12 é um micronutriente adquirido da dieta e que está presente em alimentos ligados à proteína. Assim, a presença de ácido gástrico é necessária para as proteases pancreáticas clivarem a Vitamina B12 da proteína, permitindo sua absorção no íleo terminal (MCCOLL *et al.*, 2009). Como a vitamina B12 é de grande importância para o desenvolvimento e manutenção das funções do sistema nervoso, indivíduos que tenham déficit de vitamina B12 podem apresentar distúrbios neurológicos, incluindo neuropatia, depressão e demência. (ITO *et al.*, 2010) Dessa forma, é de grande valia o desenvolvimento de estudos nesse sentido, visando uma melhor qualidade de vida para os pacientes que utilizam esses fármacos.

De acordo com o relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS), o número de pessoas com demência, incluindo a doença de Alzheimer (DA), está aumentando e deve continuar crescendo, onde as estimativas estavam em 55 milhões em 2019 e há uma projeção para 139 milhões em 2050. Essa estimativa está relacionada ao aumento populacional de pessoas na terceira idade nas próximas décadas, categoria mais propensa a desenvolver essa doença. Além disso, segundo a OMS, os custos associados à demência devem mais que dobrar de US\$1,3 trilhão por ano em 2019 para US\$ 2,8 trilhões até 2030 (ALZHEIMER'S DISEASE INTERNACIONAL, 2023).

Dessa forma, torna-se essencial analisar a relação existente entre a utilização dos fármacos inibidores da bomba de prótons e o aumento do risco para o desenvolvimento da Doença de Alzheimer (DA), visto que a doença apresenta repercussões sociais e econômicas para todo o sistema de saúde mundial.

2. JUSTIFICATIVA

O tema foi escolhido em razão do aumento da utilização dos inibidores de bomba de prótons (IBPs) nas últimas décadas associado a estudos observacionais que apontam um aumento no desenvolvimento da doença de Alzheimer (DA) e problemas cognitivos em idosos. Além disso, a alta demanda em terapias e cuidados devido ao declínio cognitivo cumulativo, combinado ao aumento do número de pacientes portadores de demência, possui um notável impacto socioeconômico, gerando elevados gastos a nível mundial e aumentando a atenção sobre as possíveis causas desses problemas. Dessa forma, constatar se os inibidores da bomba de prótons (IBPs) representam um risco para o surgimento de problemas cognitivos é de grande valia para a sociedade. Assim, o objetivo desta revisão bibliográfica é apresentar, por meio da avaliação de estudos primários e secundários, a correlação entre os inibidores da bomba de prótons (IBPs) e a Doença de Alzheimer (DA).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Revisar a literatura científica mais recente para estabelecer uma possível relação entre o uso dos IBPs e o aumento do risco para o desenvolvimento da Doença de Alzheimer (DA).

3.2 Objetivos Específicos

- Contribuir com reflexões acerca de todo o corpo de conhecimento acerca da temática.
- Avaliar os efeitos adversos relacionados à cognição com o uso prolongado dos inibidores da bomba de prótons.
- Averiguar a relação entre a utilização dos IBPs e a consequente deficiência de ferro e vitamina B12.
- Investigar o aumento do risco de desenvolver DA pela presença de anemia impulsionada pela administração dos IBPs.
- Facilitar a tomada de decisão clínica frente aos possíveis efeitos adversos ocasionados pelos IBPs.

4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A fundamentação teórica presente nesta sessão aborda inicialmente o tema Doença de Alzheimer (DA), sua conceituação, análise farmacoeconômica, desenvolvimento da doença e biomarcadores relacionados presentes na literatura. Será enfatizada a utilização dos inibidores da bomba de prótons, seu mecanismo de ação, descuidos terapêuticos e os possíveis efeitos adversos observados após a sua administração a curto e longo prazo.

4.1 Doença de Alzheimer (DA)

Em 1906, o psiquiatra e neuropatologista Alois Alzheimer (1864-1915) descreveu uma doença única em uma convenção de psiquiatras do sudoeste da Alemanha em Tübingen, na qual se caracterizou como um grupo único de casos com alterações celulares muito graves, com sinais degenerativos de uma doença cerebral orgânica (SCHORER, 1985). Em seu estudo, posteriormente publicado em 1907, Alzheimer descreveu os principais sintomas relacionados a essa doença: distúrbios comportamentais, dificuldade na linguagem, falhas na memória recente, confusão no reconhecimento interpessoal, cérebro atrofado com deposição de placas e feixes neurofibrilares emaranhados e profundamente manchados - em substituição das células corticais mortas (observados post-mortem) (ALZHEIMER, 1907).

Essa condição ficou conhecida como Doença de Alzheimer (DA), no qual em 1984 passou de uma abordagem puramente patológica para uma abordagem clínica, baseando o diagnóstico apenas nas evidências de biomarcadores de placas β amiloides e emaranhados neurofibrilares (NFTs) (SCHELTENS, 2021).

A teoria predominante da patogênese da Doença de Alzheimer (DA) é a hipótese amilóide, no qual há o acúmulo cerebral de formas patológicas de peptídeos com 36 a 43 aminoácidos denominados de Beta amiloides ($A\beta$), produzidos pela clivagem sequencial da proteína precursora do amilóide (APP) pelas enzimas b- e c-secretase, impulsionando um desequilíbrio entre a produção e liberação desses peptídeos. A formação de NFTs e subsequente disfunção neuronal, talvez mediada por inflamação, são considerados processos posteriores (LANE *et al.*, 2018).

Atualmente, a doença de Alzheimer (DA) é reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma prioridade global de saúde pública, dada a progressiva debilidade física e mental observada nos pacientes portadores dessa doença, bem como devido aos custos elevados para o seu tratamento. Em 2018, a Alzheimer's Disease International estimou uma

prevalência de demência de cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo, com projeção de triplicar em 2050, com dois terços vivendo em países de baixa e média renda. (PATTERSON, 2018). Nenhum fator único foi identificado que explique completamente as mudanças observadas na prevalência e incidência de demência, mas reduções nas desigualdades absolutas – condições de vida, melhor acesso à educação e saúde – provavelmente influenciam múltiplos fatores de risco e proteção ao longo do curso de vida de um indivíduo, reduzindo o risco de demência na vida adulta. (WU *et al.*, 2017).

Ademais, é importante salientar que a doença de Alzheimer (DA) não tem cura, mas atualmente existem medicamentos que podem auxiliar no tratamento, capazes de minimizar os distúrbios da doença. Assim, torna-se de grande valia o diagnóstico precoce dos pacientes portadores dessa doença, uma vez que os custos para cuidado e tratamento desses pacientes tornam-se elevados à medida que a doença se desenvolve para estágios mais avançados. (CAPPELL *et al.*, 2010).

4.1.1 *Definição, Caracterização e Diagnóstico*

A doença de Alzheimer (DA) refere-se a um início e curso específico de declínio cognitivo e funcional associado à idade, que, em última análise, resulta em morte, com uma carga desproporcional de doenças em populações minoritárias (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2024). Ocorre como consequência de danos às células nervosas no cérebro, sendo danificados os neurônios responsáveis pela memória, linguagem e pensamento, razão pela qual os primeiros sintomas estão relacionados a esses aspectos, quadro que interfere na capacidade do indivíduo realizar atividades cotidianas (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2024).

No que tange à etiologia, atualmente acredita-se que ~70% do risco de DA esteja associado a fatores genéticos, no qual a Doença de Alzheimer (DA) de início tardio típica provavelmente é causada por uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais (LANE *et al.*, 2018). Sob essa ótica, há estudos de associação em todo o genoma utilizando milhares de amostras, no qual foi identificado mais de 20 fatores de risco genéticos, como metabolismo do colesterol e vias de reciclagem da vesícula endossomal, no qual esses fatores combinados em um poligênico aumentam a probabilidade do paciente desenvolver DA (FRATIGLIONI *et al.*, 2000).

Nesse sentido, apesar da maioria das DA ocorrerem de maneira esporádica, mutações

em três genes – proteína precursora amilóide (APP), presenilina 1 (PSEN1) e presenilina 2 (PSEN2) – causam uma forma familiar rara (<0,5%) de DA (fAD), onde os sintomas ocorrem mais cedo do que na DA esporádica, normalmente entre 30 e 50 anos de idade (BATEMAN *et al.*, 2011).

À vista disso, o diagnóstico da doença de Alzheimer (DA) é fortemente influenciado pelo julgamento clínico, registros médicos e características dos indivíduos que compõem uma população de estudo, realizando-se, dessa forma, a identificação da patologia e a diferenciação entre a DA e os demais tipos de demência existentes. Nesse sentido, identificar subtipos torna-se particularmente desafiador, visto que esse diagnóstico ocorre por meio de comparações válidas de prevalência e incidência entre subtipos de demência (WU *et al.*, 2017).

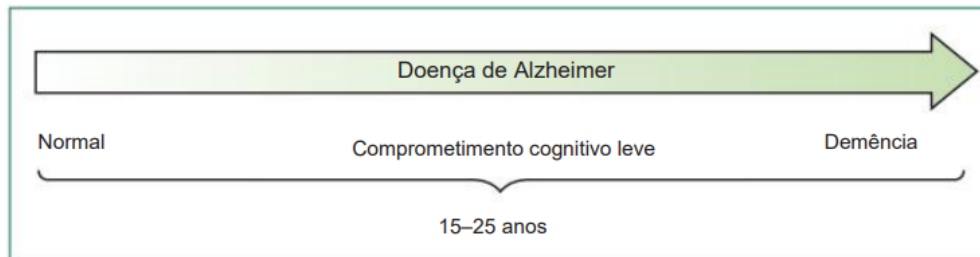
Além disso, há a necessidade de avaliar os biomarcadores utilizados no diagnóstico da doença de Alzheimer (DA), visto que existem indivíduos clinicamente diagnosticados com DA que não têm ou possuem poucas placas amilóides (A β), fenômeno denominado tauopatia primária relacionada à idade (PART) (CRARY *et al.*, 2014). Nesses casos, o comprometimento cognitivo da DA só é observado quando tau espalha-se do córtex entorrinal para o neocórtex em estudos neuropatológicos. (PRICE *et al.*, 2009). Assim, o diagnóstico neuropatológico atual da demência de DA é, na verdade, um diagnóstico de uma hipótese de trabalho da etiologia da doença (KHACHATURIAN *et al.*, 2011).

No entanto, de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (ASSOCIATION, 2023), há sinais clínicos representativos da doença de Alzheimer (DA), como a presença de comprometimento da memória mais afasia, apraxia e/ou agnosia, bem como distúrbios em funcionamento executivo. Dessa forma, ocorre aumento gradual na dificuldade de lembrar novas informações e, na medida em que a doença progride, outras deficiências surgem, como confusão, julgamento prejudicado, pensamento desorganizado, dificuldade com a linguagem, alterações de personalidade e comportamental (CAPPELL *et al.*, 2010). Nos estágios graves, há dependência completa de cuidadores para todas as necessidades básicas das atividades da vida diária, como alimentação e banho (WILCOCK *et al.*, 2008).

Assim, a realização de um diagnóstico precoce é de suma importância para a sobrevida dos pacientes, visto que a patologia da Doença de Alzheimer (DA) é um Continuum – abrange um período de anos e progride ao longo desse processo (Figura 1) (SCHELTENS,

2021).

Figura 1. Progressão da doença de Alzheimer (DA).



Fonte: Adaptado de SCHELTENS, 2021.

Em consonância com SCHILLING *et al.* (2022), é necessário realizar uma adaptação dos instrumentos e abordagens diagnósticas para a Doença de Alzheimer (DA) de acordo com os níveis de atenção estabelecidos nas Diretrizes do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil, porque a realidade econômica e de acesso aos serviços de saúde é bastante heterogênea. Assim, objetivando um processo de cuidado em saúde de maneira integral, observa-se os seguintes protocolos sugeridos para a avaliação e diagnóstico da DA em cada nível de atenção:

- Primária: Perguntar, ao paciente e a seu familiar/informante, pelos sintomas cognitivos, neuropsiquiátricos e comportamentais, onde a entrevista deve ser feita preferencialmente de forma separada. No exame clínico, realiza-se um exame físico geral buscando estigmas de doenças sistêmicas e exame neurológico completo atento para sinais focais. Para análise de neuroimagem estrutural, é fundamental o exame de tomografia computadorizada (TC) do crânio para que se possa descartar outras causas de demência (como tumor, hidrocefalia ou infartos cerebrais) e identificar, dentro das limitações do método, padrões de atrofia compatíveis com DA.

- Secundária: Faz-se necessário realizar o mesmo passo da atenção primária, com o adicional da pesquisa de biomarcadores – realizada desde o nível secundário de atenção à saúde, desde que em casos selecionados e sendo solicitados por profissionais capacitados -, sendo indicada em casos em que há dúvida diagnóstica entre DA e outras demências neurodegenerativas que não são do espectro amiloide. Para análise de neuroimagem estrutural, utiliza-se preferencialmente a Ressonância Magnética (RM) encefálica, visando investigar maiores detalhes estruturais mesiais temporais, com escalas visuais ou volumetria manual ou automatizada.

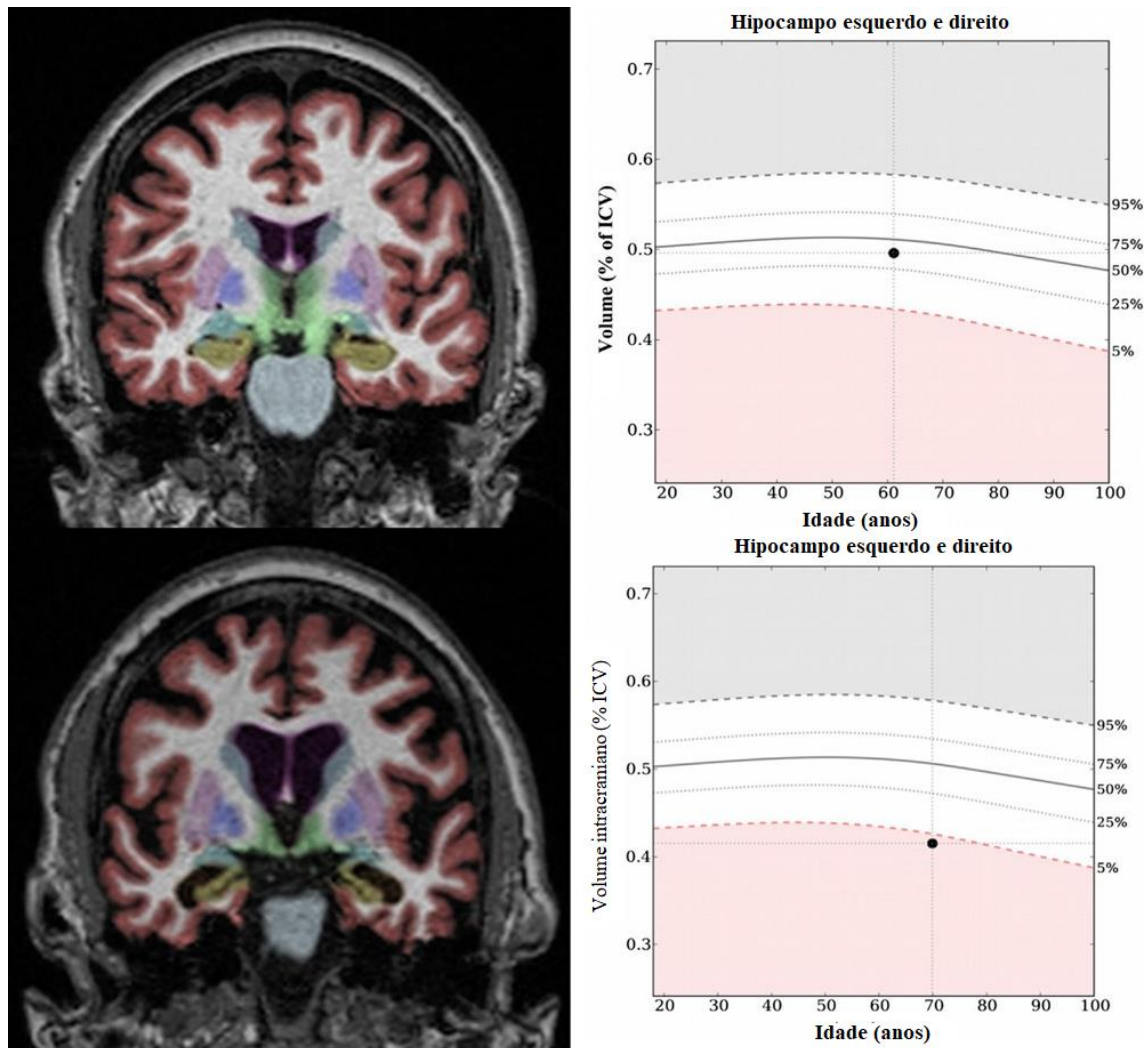
- Terciária: São realizados os mesmos procedimentos da atenção secundária, mas é necessário também a realização do exame de Neuroimagem funcional, no qual objetiva mostrar as alterações regionais de metabolismo cerebral ou alterações de fluxo sanguíneo nos casos de quadros demenciais leves e/ou iniciais, mesmo na ausência de alterações estruturais nos exames de neuroimagem. Para isso, realiza-se o exame de PET-FDG – detectando o metabolismo de glicose no organismo – ou a Tomografia por emissão de fóton único (SPECT).

A ressonância magnética (RM) é rotineiramente realizada em pacientes com queixas de memória, no qual a análise do quadro do paciente ocorre através de uma avaliação qualitativa e quantitativa. Na avaliação qualitativa, é observado o volume do hipocampo por meio de um gráfico comparativo entre os volumes do hipocampo de um sujeito controle cognitivamente normal e o do paciente observado, no qual volumes abaixo do limiar são representativos de comprometimento cognitivo leve amnésico (aMCI), que é uma alteração sutil na função cognitiva que pode preceder a demência de Alzheimer. (SORIA *et al.*, 2019) Vale ressaltar também que essa avaliação qualitativa só é possível se forem realizadas seções coronais finamente espaçadas através dos lobos temporais (Figura 2) (JACK *et al.*, 2008).

Por outro lado, a avaliação quantitativa requer aquisições 3D de alta resolução e software sofisticado. Dessa forma, podem ser observados os hipocampos bilaterais (regiões marcadas de cor oliva) e, assim, compara-se o hipocampo de um sujeito controle cognitivamente normal e o paciente observado. Em quadros de aMCI, observa-se atrofia marcantes na região do hipocampo bilateral (Figura 2) (JACK *et al.*, 2008; SORIA *et al.*, 2019).

Portanto, uma abordagem gradual é frequentemente adotada, na qual a depender do estágio do paciente há a necessidade de realizar uma ressonância magnética (RM) e, objetivando rastrear melhor o hipometabolismo e o declínio cognitivo, realiza-se excepcionalmente a FDG-PET – exame de medicina nuclear que combina a tomografia por emissão de pósitrons (PET) com a tomografia computadorizada (CT). Esses exames podem mostrar um padrão único de atrofia hipocampal/parietal (na ressonância magnética) e hipometabolismo temporoparietal alteral e mesial, condição que é típica da DA e torna etiologias alternativas menos prováveis (SORIA *et al.*, 2019).

Figura 2. Ressonância magnética: Avaliação qualitativa e quantitativa do hipocampo.



Fonte: Adaptado de SORIA *et al.*, 2019.

Por fim, a avaliação do Líquido Cefalorraquidiano (LCR) é ocasionalmente obtida para determinar concentrações fluídas de A β , tau total e fosforilado, e excluir etiologias alternativas quando há uma apresentação clínica atípica (HERUKKA *et al.*, 2017). Essa condição inclui perfil cognitivo atípico, lesão cerebral traumática, doença psiquiátrica ou comorbidades (SORIA *et al.*, 2019). No entanto, o teste não é coberto rotineiramente pelo seguro médico, e os cortes de nível de A β /tau apresentam controvérsias em alguns estudos.

4.1.2 Epidemiologia

De acordo com o relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS), o número de pessoas com demência, incluindo a doença de Alzheimer (DA), está aumentando e deve

continuar crescendo, onde as estimativas estavam em 55 milhões em 2019 e há uma projeção para 139 milhões em 2050. Essa estimativa está relacionada ao aumento populacional de pessoas na terceira idade nas próximas décadas, categoria mais propensa a desenvolver essa doença (ALZHEIMER'S DISEASE INTERNACIONAL, 2023).

Durante as últimas décadas, os sistemas de saúde utilizaram a pesquisa básica e a pesquisa epidemiológica como meios para identificar os aspectos clínicos e populacionais associados à doença de Alzheimer (DA) em cada população-alvo. (WU *et al.*, 2017). No entanto, a pesquisa básica em neurociência sobre a patologia da demência permaneceu amplamente separada da pesquisa epidemiológica. Isso porque na pesquisa básica há uma maior ênfase nos biomarcadores para o diagnóstico de subtipos de demência e na eficácia do tratamento em amostras clínicas, enquanto na pesquisa epidemiológica ocorre uma fenotipagem profunda que possa mapear as populações a fim de fornecer uma compreensão mais aprofundada dos mecanismos neurobiológicos subjacentes (WU *et al.*, 2017). Ademais, na pesquisa epidemiológica realiza-se uma análise dos aspectos socioeconômicos de determinada população-alvo que possam agravar o comprometimento cognitivo leve (DCL) de pessoas vivendo com DA pré-clínica e prodrômica (SORIA *et al.*, 2019). Dessa maneira, uma abordagem integrada unindo esses dois métodos de pesquisa representa uma forma de melhorar a compreensão sobre a demência e seus subtipos.

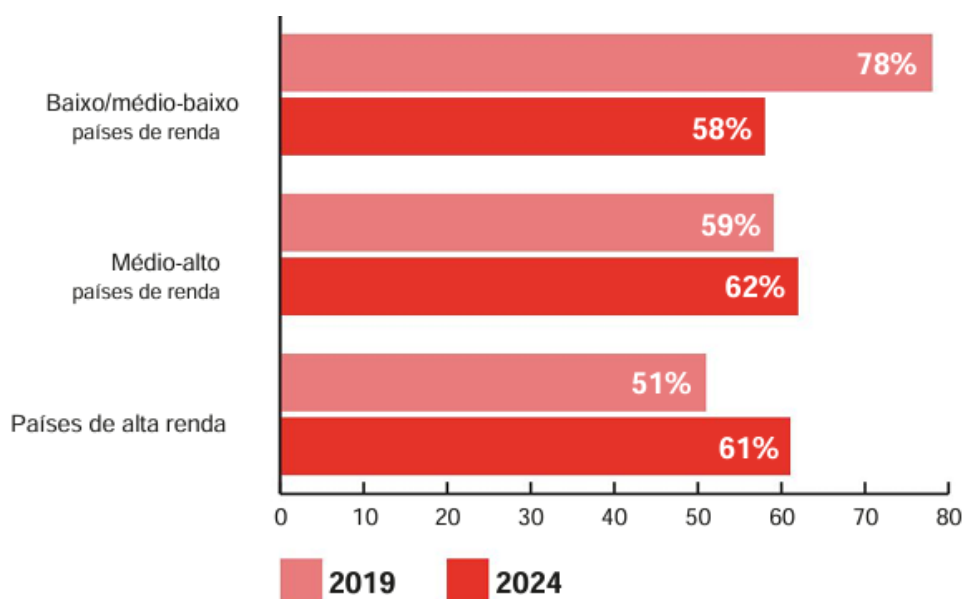
No que tange à pesquisa básica, é de grande valia observar a interação entre as mudanças patológicas e a disfunção sináptica subjacente, além de observar alterações patológicas coexistentes, frequentemente vasculares, que podem ser potenciais fatores de confusão em uma análise de interações entre alterações patológicas do tipo Alzheimer, diminuindo a carga das características patológicas da DA (SAVVA *et al.*, 2009).

No que concerne à pesquisa epidemiológica, estudos apontam que há uma relação exponencial entre idade e prevalência de demência, na qual essa prevalência aumenta com a idade, com 3% das pessoas de 65 a 75 anos, 17% das pessoas de 75 a 84 anos e 32% das pessoas com mais de 84 anos sendo afetadas pela doença (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2024). Além disso, é válido mensurar que a DA corresponde a maior causa de demência, respondendo por 50% a 75%, quase dobrando em prevalência a cada 5 anos após os 65 anos. (LANE *et al.*, 2017). Assim, o aumento da perspectiva de vida da população no século XXI fornece estimativas para uma maior projeção no aumento da prevalência de demência para as próximas décadas, condição que gera uma preocupação mundial.

No entanto, com o aumento da idade há uma diminuição na capacidade de prever demência com base na carga de placas neuríticas no hipocampo e neocórtex e de emaranhados neurofibrilares no hipocampo, uma vez que essa mesma carga de características patológicas pode ser encontrada em pessoas da mesma idade que não possuem demência (SAVVA *et al.*, 2009). Assim, apesar da doença de Alzheimer (DA) em pacientes muito idosos ser semelhante às características neuropatológicas e à sintomatologia clínica dos pacientes jovens, demonstra-se ser necessário avaliar os mecanismos fisiopatológicos e os fatores causais associados (PROHOVNIK *et al.*, 2006).

Nesse sentido, o Relatório Mundial de Alzheimer (2014) ressalta que as evidências mais fortes para associações causais com demência foram a hipertensão na meia-idade, tabagismo, baixa educação no início da vida e diabetes ao longo do curso de vida (PRINCE *et al.*, 2014). No entanto, a ausência de conhecimento da população sobre esses fatores causais representa uma problemática que perpetua o aumento de casos de Doença de Alzheimer (DA), visto que essa ausência de conhecimento não impulsiona a mudança no estilo de vida. (Figura 3) (ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL, 2024). Estudos recentes, então, têm realizado projeções globais relacionadas à redução na incidência de Doença de Alzheimer (DA), objetivando estimar uma redução na incidência de demência dada uma mobilização populacional que vise reduzir os fatores de risco associados.

Figura 3. Porcentagem do público em geral que concorda com a afirmação “A demência é causada por um estilo de vida pouco saudável” por um grupo de renda de países do Banco Mundial em 2019 e 2024.



Fonte: Adaptado de ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL, 2024.

Dentre os estudos desenvolvidos recentemente, foi realizada uma modelagem para o cenário mundial baseada em metanálises, na qual estimaram uma redução de 10% nos fatores de risco supracitados, bem como redução na obesidade na meia-idade, inatividade física e depressão, resultando em uma redução de 8,3% na DA esperada por década, e uma redução de 20% desses fatores de risco implicaria em uma redução de 15,3% na prevalência da doença de Alzheimer (DA) (NORTON *et al.*, 2014). Dessa maneira, observa-se nessa abordagem que a mudança de hábitos da população mundial, sobretudo após solucionar os fatores de risco potencialmente modificáveis, tem a capacidade de diminuir a incidência de Doença de Alzheimer (DA) e melhorar a qualidade de vida da população.

4.1.3 Patogênese, genética e biomarcadores

Aproximadamente 80 anos após ocorrer a descrição de Alois Alzheimer sobre as placas amiloides e emaranhados neurofibrilares no cérebro de um paciente demente, foram finalmente identificados e isolados os constituintes dessas características histológicas. Por um lado, o peptídeo Ab, um produto clivado da proteína precursora amiloide (APP), acabou sendo o principal elemento bioquímico das placas β amiloide por meio da clivagem anormal dos peptídeos A β , enquanto a tau hiperfosforilada, uma proteína de ligação de microtúbulos, estava presente no centro dos emaranhados, desestabilizando os microtúbulos e o transporte axonal (GLENNER *et al.*, 1985; GRUNDKE-IQBAL *et al.*, 1986). Ambos os problemas surgem como consequência de anomalias proteicas extracelulares no cérebro, resultando em estresse oxidativo e fissuras na barreira hematoencefálica (BHE), condição que gera inflamação cerebral e, por conseguinte, neurodegeneração (SMALL *et al.*, 2008).

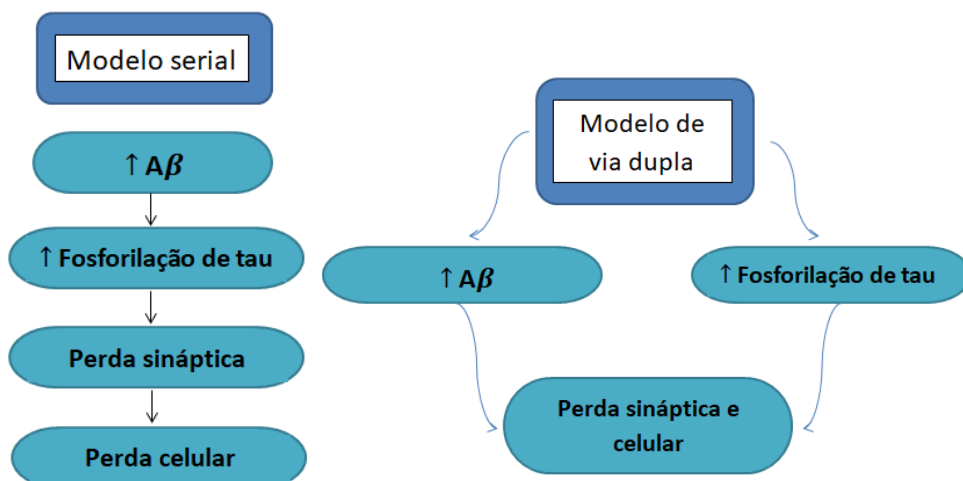
Sob esse aspecto, alguns fatores de risco associados a alterações nos vasos, neuroinflamação, envelhecimento e disfunção do sistema glinfático, representam condições que agem à montante ou em paralelo ao acúmulo do peptídeo amiloide A β , também conhecido como amiloide β , durante a fase pré-clínica da doença de Alzheimer (SCHELTENS, 2021). Por conseguinte, o amiloide β induz, por meio de uma via desconhecida, a disseminação de uma doença neurodegenerativa denominada Patologia Tau. (LONG *et al.*, 2019). Essa patologia caracteriza-se pela deposição anormal de tau (tubulina unidade associada), conhecida também como proteína tau associada aos microtúbulos (MAPT), que possui a função de polimerização, estabilização e modulação da dinâmica desses microtúbulos (KOVACS *et al.*, 2017 ; PAULA *et al.*, 2009).

Nessas condições de deposição anormal de tau, pode ocorrer a formação de agregados que bloqueiam o tráfego intracelular de proteínas neurotróficas e outras proteínas funcionais, resultando em perda ou declínio no transporte axonal ou dendrítico nos neurônios, bem como causando mudanças na morfologia celular que retardam o crescimento e provocam alterações importantes na distribuição de organelas transportadas por proteínas motoras dependentes de microtúbulos (PAULA *et al.*, 2009).

Esse quadro se baseia na “hipótese amiloide”, onde a ocorrência do acúmulo de tau pode ser acentuada por alterações genéticas conjuntas: mutações em três genes separados que levam a uma mudança na produção ou processamento de A β , sendo consideradas causadoras de doenças demenciais (HARDY *et al.* 2002; SORIA *et al.*, 2019). Esse genes incluem a proteína precursora amiloide (APP) localizado no cromossomo 21, presenilina 1 localizado no cromossomo 14 e presenilina 2 localizada no cromossomo 1 (SORIA *et al.*, 2019).

Assim, essa hipótese propõe um modelo de causalidade, no qual o principal fator patogênico é a elevação do peptídeo A β , condição que leva à hiperfosforilação de tau e outras características histológicas e clínicas de DA (SMALL *et. al.*, 2008). Ademais, há também a hipótese da via dupla, no qual elevações de A β e a hiperfosforilação de tau podem ser ligadas por mecanismos separados, impulsionados por um via molecular comum (Figura 4) (SMALL *et. al.*, 2008).

Figura 4. Dois modelos hipotéticos que se ligam às principais características da doença de Alzheimer.



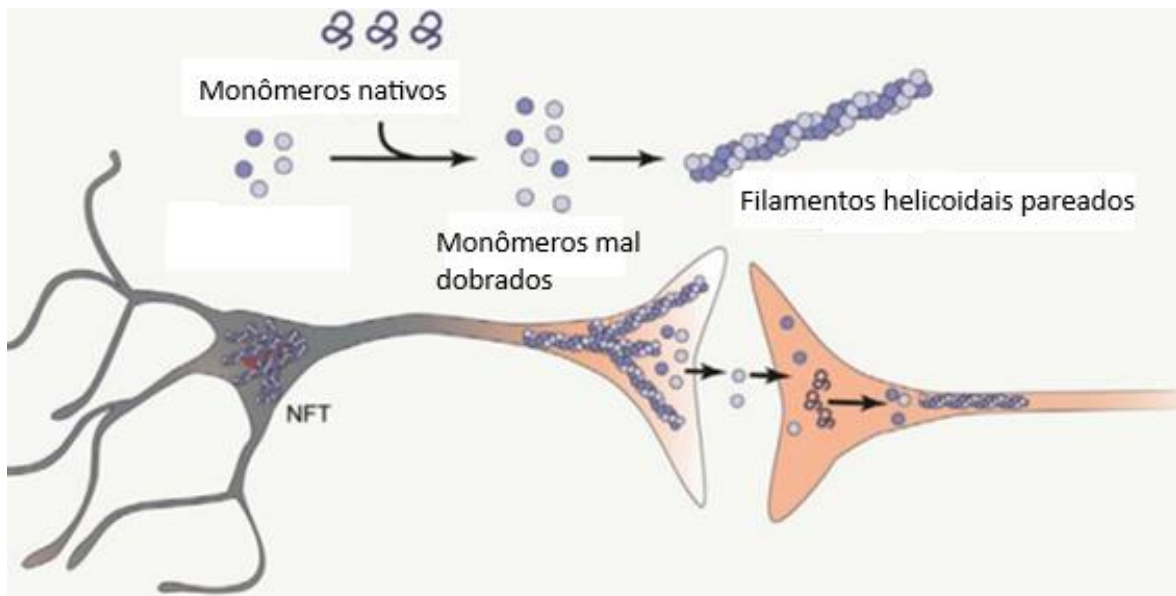
Fonte: Adaptado de SMALL *et al.*, 2008.

O processo patológico relacionado à Doença de Alzheimer abrange décadas e o padrão de distribuição das lesões se desenvolve de acordo com uma sequência previsível (BANCHER *et al.*, 1993). A progressão clínica da DA reflete dois eventos subjacentes: o

agravamento da patologia da DA dentro de uma região cerebral específica e a distribuição anatômica da Patologia de DA para regiões cerebrais novas e relativamente não afetadas. (BRAAK *et al.*, 2006).

Análises da correlação clínico-neuropatológica têm demonstrado que a patologia tau se propaga por todo o cérebro em redes neuroanatomicamente conectadas (H, B, 1991). O tau mal dobrado atua promovendo o dobramento incorreto de monômeros nativos, levando à sementeira de novos tau patológicos agregados. A patologia Tau pode posteriormente espalhar-se transsinápticamente para neurônios distantes, representando um correlato molecular para a disseminação patológica da tau observada no cérebro humano de DA (Figura 5) (H, B, 1991; LONG *et al.*, 2019).

Figura 5. Disseminação transsináptica.



Fonte: Adaptado de LONG *et al.*, 2019.

A identificação da Doença de Alzheimer (DA) e a diferenciação entre os estágios de desenvolvimento do continuum da DA torna-se possível devido à presença de biomarcadores que auxiliam o médico a determinar com mais precisão a presença e a extensão das alterações patológicas e seus efeitos posteriores (JACK *et al.*, 2018).

Assim, com a finalidade de identificar a progressão da Doença de Alzheimer (DA) no cérebro dos indivíduos, foi desenvolvido um sistema de análise denominado estadiamento de Braak, no qual quantifica o grau de hiperfosforilação de tau e/ou emaranhados agregados dentro de uma determinada região, bem como a distribuição anatômica da patologia de tau

pelo cérebro (BRAAK *et al.*, 2006). Durante os estágios iniciais da doença, estágio I–II de Braak, a disfunção é observada principalmente no arquicórtex da área entorrinal e, então, durante o estágio III–V de Braak, se espalha para o neocórtex terciário e secundário dentro dos lobos temporal, occipital e frontal. Normalmente, é apenas durante o último estágio, estágio VI de Braak, que a patologia da DA se espalha para o córtex motor e sensorial primário (Figura 6 e 7) (Tabela 1) (BRAAK *et al.*, 2006).

Tabela 1. Estágios I-VI da patologia neurológica cortical da Doença de Alzheimer.

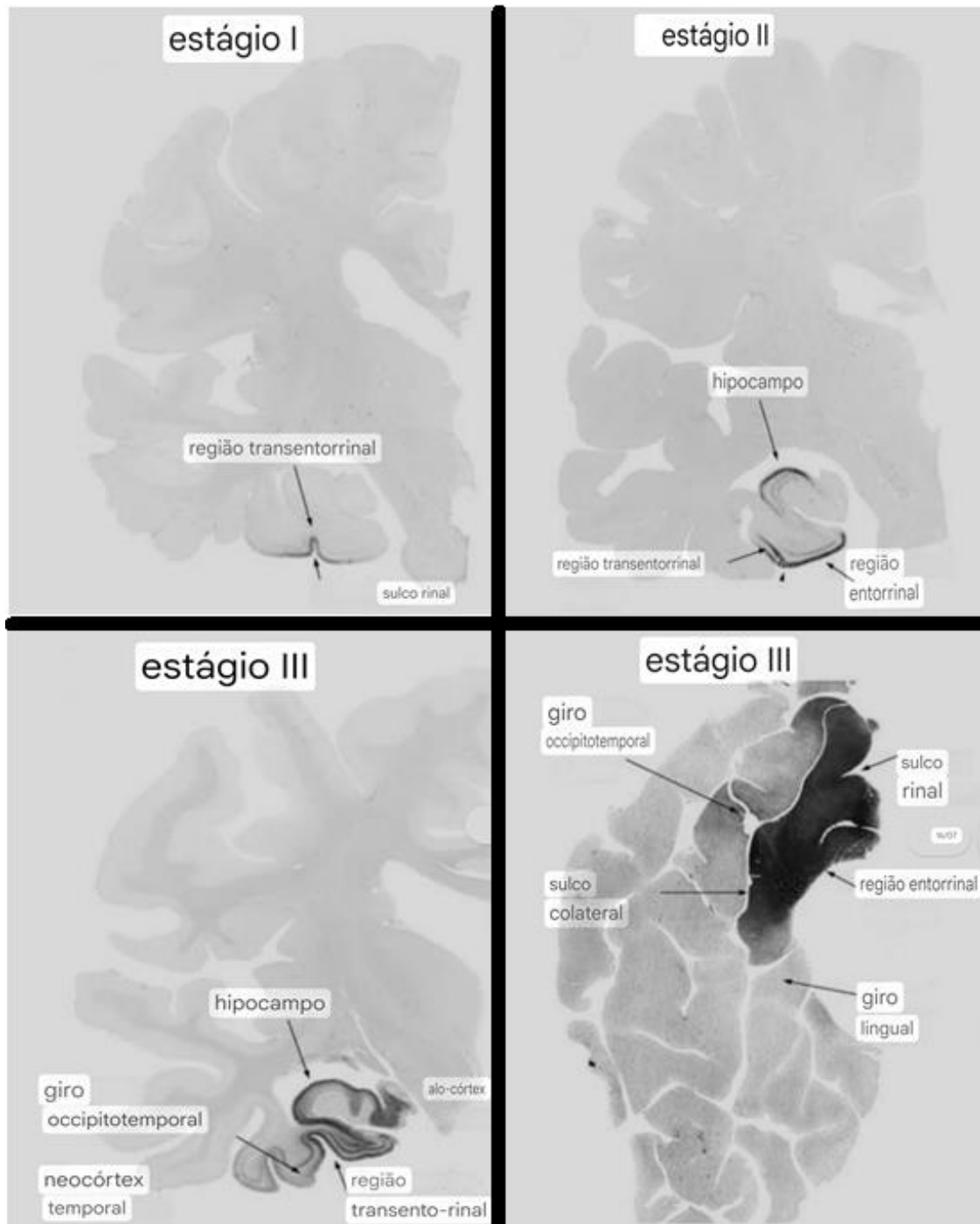
Estágio da doença	Características observadas
Estágio I	As lesões se desenvolvem na região transentorrinal. Essa região permanece não envolvida ou minimamente envolvida.
Estágio II	Imunorreatividade adicional ocorre na II camada da região entorrinal. A camada afunda gradualmente em uma posição mais profunda na região transentorrinal. A fronteira entre as regiões entorrinal e transentorrinal é claramente reconhecível nesses estágios iniciais. Além disso, as lesões avançam para o hipocampo.
Estágio III	As lesões na formação hipocampal pioram. Essas lesões se estendem através da região transentorrinal para a ordem superior adjacente das áreas de associação sensorial do neocórtex temporal. Da região transentorrinal, as lesões invadem o neocórtex dos giros fusiforme e lingual, e então diminuem acentuadamente além deste ponto. Assim, as lesões geralmente não se estendem além do giro occipitotemporal lateralmente e do giro lingual posteriormente.
Estágio IV	O processo da doença progride mais amplamente para áreas de associação neocorticais. A densidade lesional aumenta em locais afetados no estágio III. Uma grande porção do córtex insular torna-se afetado. O envolvimento do córtex neocortical de associação sensorial de alta ordem do lobo temporal agora se estende até o giro temporal medial e para antes do giro temporal superior. O

	neocórtex occipital não é afetado.
Estágio V	Além da presença de lesões relacionadas à DA em todas as regiões envolvidas no estágio IV. A patologia neocortical se estende em leque nas direções frontal, superolateral e occipital, e atinge a região peristriada. A partir dos locais envolvidos no estágio IV, as lesões aparecem em áreas até então não envolvidas e se estendem amplamente para a primeira convolução temporal. Alterações patológicas aparecem no giro temporal superior e até invadem em grau moderado as áreas de associação sensorial pré-motora e de primeira ordem do neocórtex.
Estágio VI	A patologia atinge as áreas neocorticais secundárias e primárias e, no lobo occipital, estende-se para a área estriada. A maioria das áreas do neocórtex mostram afecção grave e quase todas as camadas estão preenchidas com proteínas Tau hiperfosforilado. A substância branca subjacente contém proteínas Tau hiperfosforilado. Forte imunorreatividade pode ser detectada mesmo nas áreas de associação sensorial de primeira ordem e nas áreas primárias do neocórtex occipital.

Fonte: Adaptado BRAAK *et. al.*, 2006.

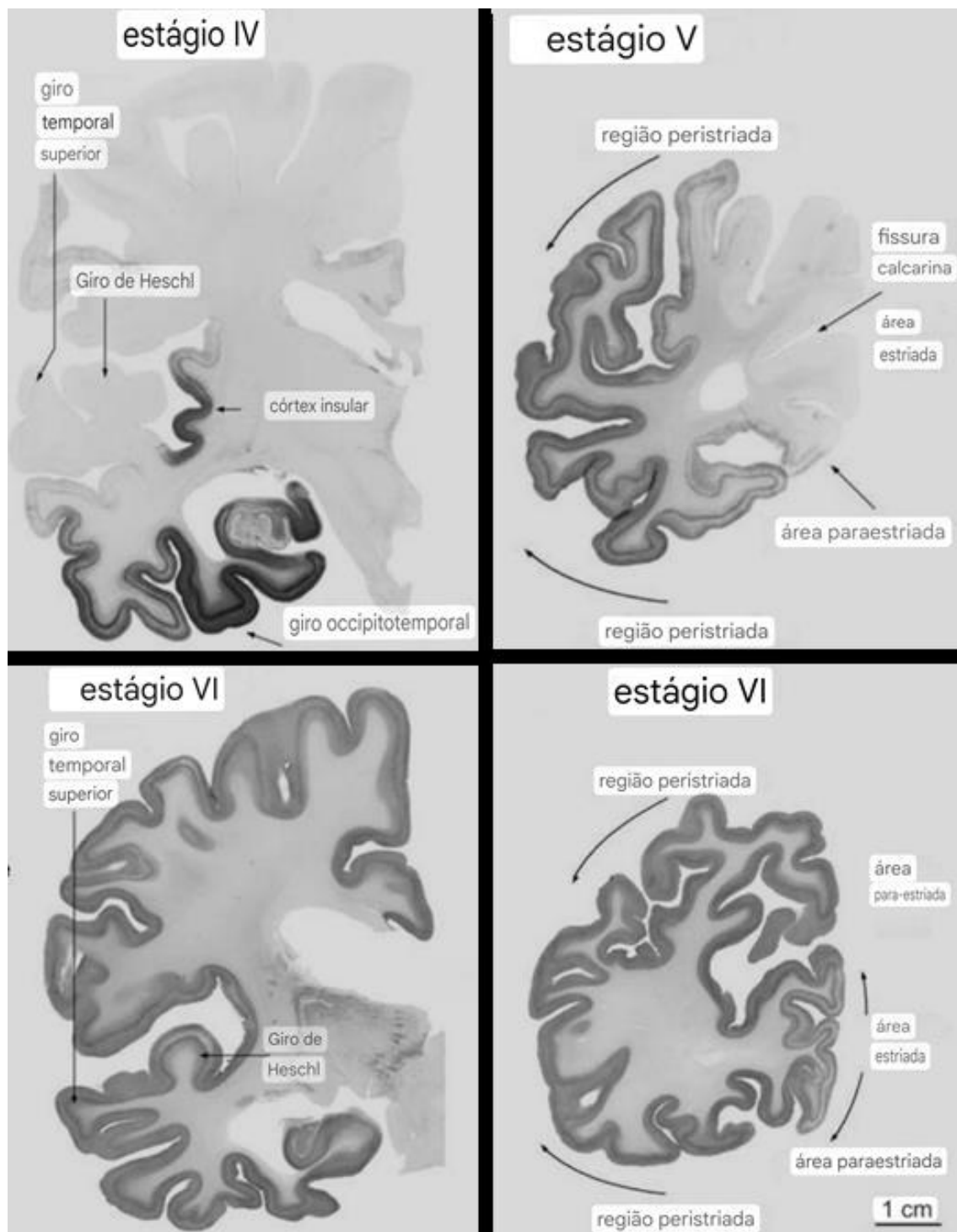
É importante destacar que, para o diagnóstico diferencial da DA, é improvável que qualquer uma das centenas de propostas de biomarcadores atingirá o desempenho diagnóstico dos três principais biomarcadores: Placas amilóides β ($A\beta$) – sobretudo a presença de peptídeos beta amiloides 42 ($A\beta_{42}$) -, Tau total (T-tau) e Tau fosforilada (P-tau), uma vez que refletem as características patológicas da doença e foram verificadas em grandes estudos prospectivos e meta-análises (OLSSON *et al.*, 2016). Assim, esses biomarcadores definem biologicamente a presença de alteração patológica subjacente da DA, sendo identificados por meio de testes laboratoriais e de imagem. (SORIA *et al.*, 2019).

Figura 6. Estágio I a III do desenvolvimento da patologia neurológica cortical, Doença de Alzheimer (DA).



Fonte: Adaptado BRAAK *et. al.*, 2006.

Figura 7. Estágio IV a VI do desenvolvimento da patologia neurológica cortical, Doença de Alzheimer (DA).



Fonte: Adaptado BRAAK *et. al.*, 2006.

Nesse sentido, estudos longitudinais de LCR e biomarcadores de imagem indicam que a acumulação global de amiloide é necessária para disseminação patológica do tau dos lobos

temporais mediais para outras regiões corticais na Doença de Alzheimer (DA) (LONG *et al.*, 2019). Em consonância com PONTECORVO *et al.* (2019), a patologia Tau geralmente não progride do entorrinal córtex para o neocórtex na ausência do amiloide A β . De uma perspectiva anatômica, vale a pena notar que os neurônios do córtex entorrinal enviam seus axônios para a camada molecular do giro dentado, uma camada observada com alta concentração de deposição de peptídeos beta amilóides (Ab) (REILLY *et al.*, 2003).

No diagnóstico de neuroimagem validados para a doença de Alzheimer (DA), os três melhores indicadores para o desenvolvimento da doença são a atrofia do lobo temporal medial na ressonância magnética, hipometabolismo cingulado posterior e temporoparietal na FDG-PET como medidas de neurodegeneração, e deposição de β amiloide cortical na imagem de PET amiloide. (Tabela 2). Um roteiro estratégico de cinco fases mostrou que esses três indicadores quase alcançaram validade analítica e clínica (fases 1 a 3), embora as evidências para sua utilidade clínica (fases 4 e 5) sejam consideradas insuficientes (FRISONI *et al.*, 2017).

Tabela 2. Biomarcadores para o diagnóstico da Doença de Alzheimer (DA).

Exame realizado/Biomarcador	Anormalidade	Patologia
Ressonância magnética		
Anatomia regional	Volume reduzido do hipocampo e outras estruturas do lobo temporal	Perda de tecido e neurodegeneração
PET		
PET com F-fluorodeoxiglicose	Captação reduzida no córtex cingulado -precuneus posterior e temporoparietal	Hipometabolismo de glicose e neurodegeneração
Traçadores fluorados para PET amiloide	Aumento da retenção cortical	Deposição de B-amiloide no córtex
Medidas do LCR		
Ab42 ou Ab42: AB40	Concentração ou razão diminuída	Metabolismo anormal de B-amiloide
Tau total e tau hiperfosforilada	Aumento da concentração	Dano neuronal e acúmulo de tau; tau hiperfosforilado é mais específico para a neurodegeneração da DA

Fonte: Adaptado de FRISONI *et al.*, 2017.

Na maioria dos casos, o diagnóstico clínico da DA não requer medição de biomarcadores, porque a presença de comprometimento funcional, perfil clínico amnésico e déficit em outro domínio cognitivo são suficientes para fazer um diagnóstico provável de DA (SORIA *et al.*, 2019). Contudo, há grande importância prática na obtenção de evidências desses biomarcadores, visto que existem casos clínicos em que os critérios diagnósticos para

outras etiologias são atendidos durante o diagnóstico da Doença de Alzheimer (SORIA *et al.*, 2019). Nesse sentido, os avanços tecnológicos substanciais em neuroimagem e análise do LCR possibilitam a identificação de biomarcadores relacionados à neurodegeneração, deposição de placas amiloides cerebral e patologia relacionada à tau, indicativos da patologia de DA (FRISONI *et al.*, 2017).

É de grande valia ressaltar que o uso de teste de diagnóstico ou biomarcadores de desempenho ruim ou validade insuficiente pode ter implicações importantes: a baixa sensibilidade (levando a diagnóstico falso-negativo) pode resultar em pacientes recebendo falsas garantias e sendo excluídos de tratamentos apropriados ou acesso a ensaios clínicos; a baixa especificidade (levando a diagnóstico falso-positivo) pode resultar em diagnóstico excessivo, causando ansiedade desnecessária, tratamento excessivo e inclusão inadequada em ensaios clínicos, o que pode expor os pacientes a efeitos colaterais desnecessários e diluir os efeitos potenciais do tratamento (FRISONI *et al.*, 2017). Esse quadro está relacionado à expectativa dos pacientes por diagnósticos mais precisos, permitindo um diagnóstico mais precoce se comparado à avaliação tradicional.

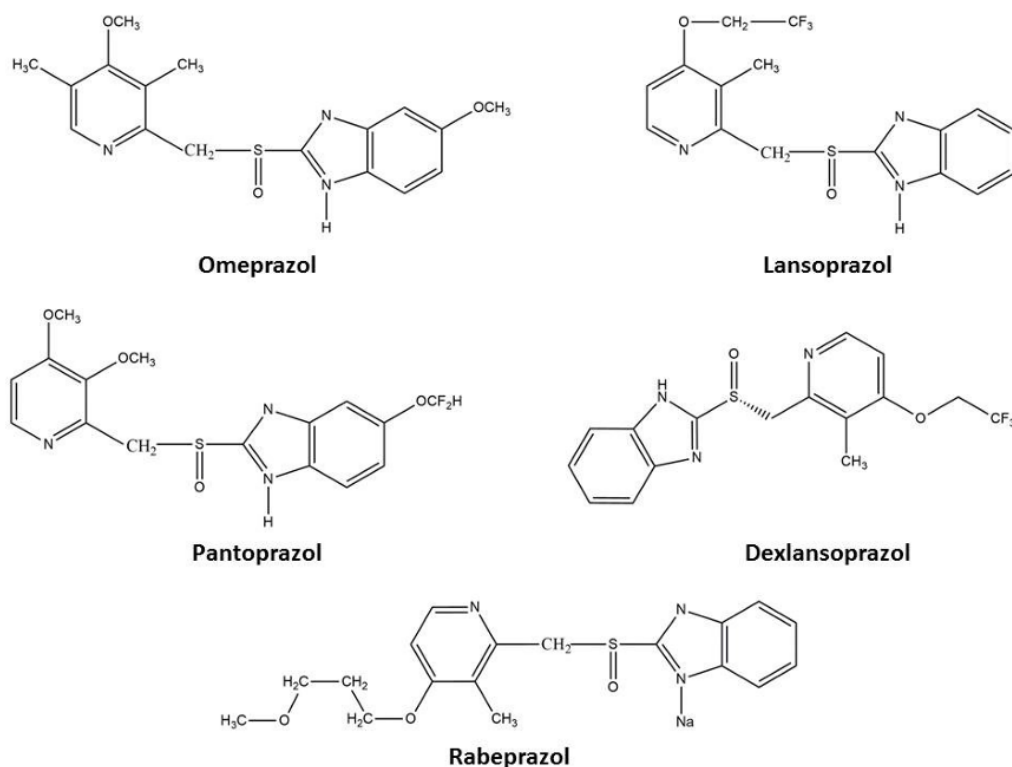
4.2 Inibidores da bomba de prótons (IBPs)

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) representam medicamentos antissecretores que inibem a H⁺K⁺-adenosina-trifosfatase (ATPase) gástrica, a bomba de prótons gástrica, por ligação covalente a resíduos de cisteína da ATPase na célula parietal, condição que resulta em redução da produção ácido estomacal e faz com que a duração do seu efeito seja maior do que o esperado a partir de seus níveis no sangue (SACHS *et al.*, 2006; SHIN, SACHS *et al.*, 2002). Consistindo em derivados de piridilmetilsulfonil benzi-midazol ou imidazopiridina substituídos, todos os fármacos pertencentes à classe dos IBPs são produtos da estrutura original do IBP mais antigo, omeprazol, que surgiu no mercado em 1989 (Figura 8) (SHIN, CHO *et al.*, 2004).

Os IBPs surgiram como uma nova geração de medicamentos para Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) e distúrbios ácido pépticos, competindo no mercado com os Antagonistas do receptor de histamina 2 (H₂RA) (MULLIN *et al.*, 2009). Estudos tem demonstrado que os IBPs são supressores do ácido estomacal mais potentes do que os H₂RA, resultando em maior controle no pH intragástrico (WELAGE *et al.*, 2005). Ademais, eles são considerados mais eficazes na prevenção de sangramento persistente ou recorrente de úlcera

péptica, e possuem menor ligação ao aumento na pneumonia nosocomial se comparado aos H2RA, problema gerado como resultado secundário da colonização retrógrada de bactérias na faringe ao crescimento excessivo no estômago (GISBERT *et al.*, 2001; MESSORI *et al.*, 2000).

Figura 8. Estrutura molecular dos inibidores da bomba de prótons (IBPs).



Fonte: Adaptado de SANTOS *et al.*, 2016.

As principais indicações terapêuticas dos IBPs surgiram como consequência da crescente incidência de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e distúrbios relacionados à acidez na população, como esôfago de Barrett, úlcera péptica (DUP), síndrome de Zollinger-Ellison, gastrinomas e esofagite/gastrite (inflamação do esôfago/estômago) (EUSEBI *et al.*, 2017; ROBINSON, 2005).

Apesar dos IBPs possuírem um tempo de meia-vida curto (0,5-2h), a ação antissecretória pode durar até 24-48h, como um resultado da inibição irreversível da bomba de prótons, continuando a fazer efeito por cerca de dois a três dias (Tabela 3) (SACHS *et al.*, 1995). O potencial inibitório máximo será observado aproximadamente após três a quatro dias, até que se observe um equilíbrio entre a inibição covalente das bombas de prótons ativas, a subsequente estimulação de bombas inativas e a síntese de novo de novas bombas (SANTOS *et al.*, 2016).

Todos os IBPs, exceto o tenatoprazol, são rapidamente metabolizados no fígado pelas

enzimas CYP (principalmente pelo CYP2C19 e 3A4) (SHIN, SANCHS, 2008). A resposta farmacodinâmica aos IBPs está relacionada à exposição sistêmica ao medicamento (AUC), no qual os perfis farmacocinéticos dos IBPs são muito diferentes dependendo dos fenótipos presentes em cada um dos indivíduos metabolizadores, devido à sensibilidade dos IBPs às enzimas CYP (SHIN, SANCHS, 2008).

Tabela 3. Comparação da farmacocinética dos inibidores da bomba de prótons.

Medicamento, dose	Concentração plasmática max., ug/mL	Meia vida, h
Omeprazol, 20 mg	0,08- 8	0,6-1
Lansoprazol, 30 mg	0,6-1,2	0,9-1,6
Pantoprazol, 40 mg	1,1 – 3,3	0,9-1,9
Rabeprazol, 20 mg	0,41	1
Esomeprazol, 40 mg	5,13	1,1
Tenatoprazol, 40 mg	7,0	8,7

Adaptado de SHIN, SANCHS, 2008.

Três fenótipos foram identificados em várias populações: metabolizadores fracos (PM) – 3% dos caucasianos e 15% a 20% dos asiáticos -, metabolizadores extensivos (homEM) e indivíduos portadores de um alelo selvagem e um mutante (hetEM) (SHIN, SANCHS, 2008). Dessa maneira, a exposição sistêmica ao medicamento (AUC) varia amplamente entre essas três populações, porque a presença de polimorfismos genéticos no CYP2C19 podem causar variações na depuração dos IBPs, aumentando seu nível plasmático em decorrência de uma baixa metabolização hepática (ROBINSON, 2003). Assim, a AUC para omeprazol é cerca de 7,5 vezes maior em PM do que em homEM, cerca de 4,5 vezes maior para lansoprazol e cerca de quatro vezes maior para rabeprazol (SHIN, SANCHS, 2008).

Outrossim, como os IBPs são metabolizados pelo citocromo P450(CYP) 2C19, eles criam, assim, o potencial para alterar as concentrações plasmáticas de medicamentos coadministrados que também são metabolizados pelo sistema do citocromo P450 (MULLIN *et al.*, 2009). Dessa maneira, é essencial o cuidado na coadministração de medicamentos conjuntamente com os IBPs, sobretudo em prescrições medicamentosas que precisam ser administradas dentro de janelas terapêuticas estreitas, como o anticoagulante varfarina (CHONG *et al.*, 2003).

4.2.1 Mecanismo de ação dos inibidores de prótons

A farmacodinâmica e a farmacocinética dos IBPs estão integralmente ligadas à fisiologia e estrutura da enzima responsável pela secreção de ácido gástrico pela célula parietal, a H^+-K^+ -adenosina trifosfatase (H^+-K^+ ATPase) (WARD *et al.*, 2013). Esta bomba de prótons possui a funcionalidade de criar um gradiente de 1 milhão de vezes da concentração de H^+ de dentro da célula parietal para o lúmen gástrico em troca de transporte interno de K^+ , reduzindo, como consequência, o pH intestinal (Heitzmann D., 2007).

Para que esse processo ocorra, diferentes ligantes podem estimular a secreção do ácido gástrico pela H^+-K^+ ATPase, como a gastrina, histamina e acetilcolina. Contudo, independentemente do estímulo, a secreção do ácido gástrico ocorre por meio de uma única via comum após ativação pela ligação do ligante (Gibbons TE *et al.*, 2003).

Nesse sentido, a secreção de ácido no lúmen gástrico requer uma mudança conformacional na H^+K^+ -ATPase para trocar H^+ por K^+ na enzima, enquanto a secreção basolateral de HCO_3^- mantém a eletroneutralidade intracelular. Após os ligantes se ligarem à célula parietal e ativarem os segundos mensageiros intracelulares, a H^+-K^+ -ATPase se liga à adenosina 50-trifosfato de magnésio (MgATP), que fornece a energia para fundir com a microvilosidade apical a membrana luminal do canalículo secretor expandido da célula parietal (Heitzmann D., 2007). Sem estimulação, a enzima H^+-K^+ -ATPase reside no citoplasma da célula parietal em uma forma de tubulovesícula relativamente inativa. (LITALIEN *et al.*, 2005)

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) são compostos de bases fracas, devendo ser formulados com um revestimento entérico para resistir à degradação do ácido gástrico e permitir a sua absorção no ambiente mais alcalino do intestino delgado (WARD *et al.*, 2013). Após a sua absorção, o fármaco adentra no canalículo da célula parietal, ocorrendo o processo de ionização das moléculas dos IBPs, visto que esse meio celular representa o citoplasma mais ácido de qualquer célula do corpo humano, com pH em torno de 1,0 (WARD *et al.*, 2013).

Nesse processo, as moléculas do IBPs passam da sua forma inativa para a forma ativa, onde posteriormente se ligarão às moléculas de cisteína (CYSS) da ATPase, podendo se ligar a diferentes CYSS presentes nas bomba de prótons (ROCHE, 2006). Esse processo acontece pela adição de dois prótons aos nitrogênios de cada lado do grupo sulfinil, onde uma vez ativado, os IBPs podem inativar a bomba de prótons ligando-se às moléculas da CYSS

localizada no lúmen ácido dentro da ATPase para formar ligações dissulfeto, interrompendo a transferência de prótons (Fig. 9) (SHIN, MUNSON, 2011; WARD *et al.*, 2013).

Os fármacos pertencentes à classe dos Inibidores da bomba de prótons (IBPs) possuem, inicialmente, um pKa que varia de 3,83 a 4,53, mas no meio ácido supracitado da célula parietal ocorre um processo de ionização, ocasionando a protonação do anel de piridina e a protonação também do anel de benzimidazol (SACHS *et al.*, 2006). Posteriormente, essa molécula formada, com pKa entre 0,11 a 0,79, passa por um processo de protanação, resultando em um rearranjo do sulfinil em um ácido sulfênico catiônico ou em sulfenamida, compostos que dentro da célula parietal possuem energia para reagir com os sulfidrilos de cisteína para formar uma ou mais ligações dissulfetos covalentes com os ligantes da bomba de H⁺-K⁺-ATPase. (Tabela 4) (Figura 9) (WARD *et al.*, 2013).

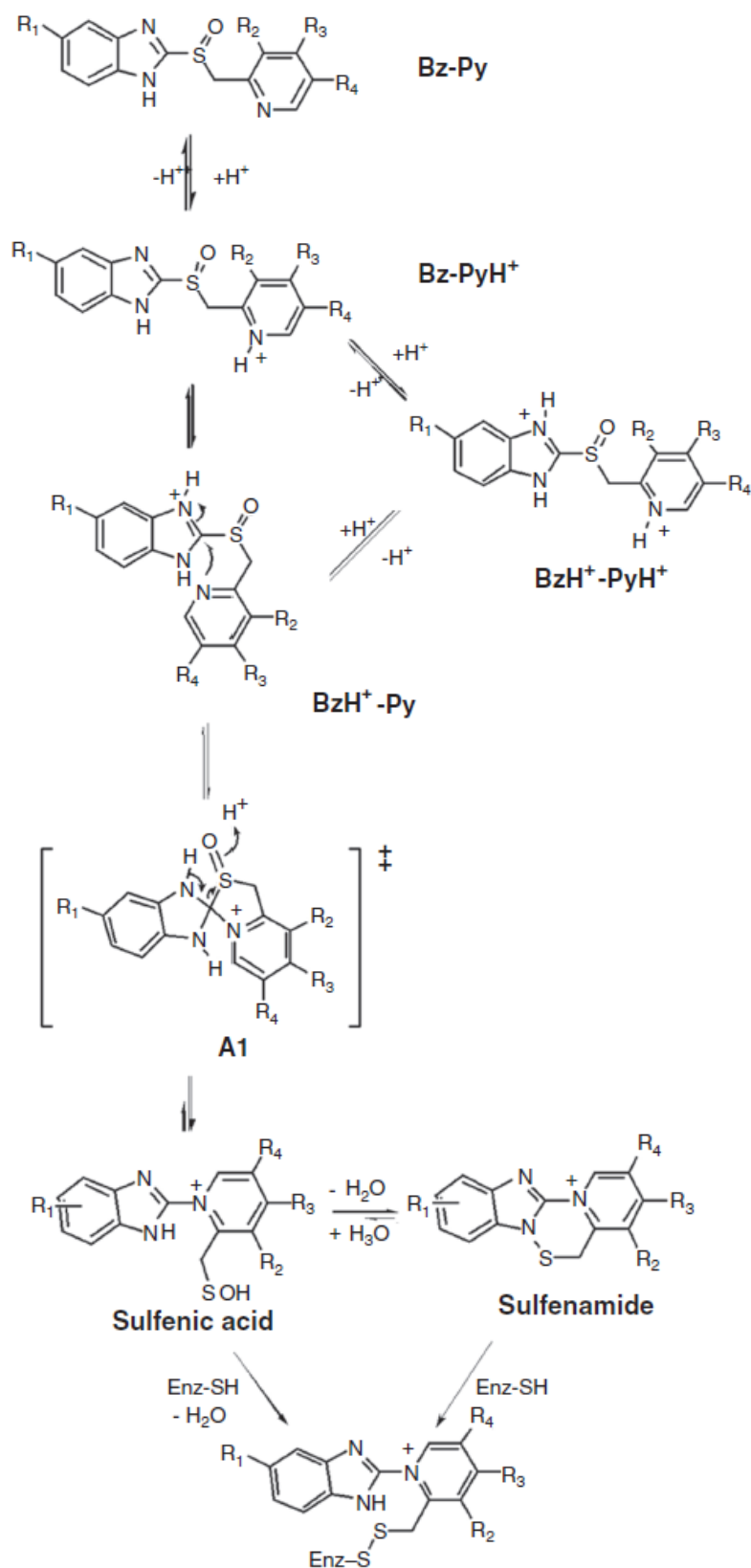
Tabela 4. Propriedades químicas e presença (indicado por +) de sítios de ligação específicos de cisteína (CYS) dos inibidores da bomba de prótons (IBPs).

IBPs	pKa1	pKa2	CYS321	CYS813	CYS822	CYS892
Omeprazol	4,06	0,79		+		+
Lansoprazol	3,83	0,62	+	+		
Pantoprazol	3,83	0,11		+	+	
Rabeprazol	4,53	0,62		+		
Tenatoprazol	4,04	-0,12		+	+	

Fonte: Adaptado de WARD *et al.*, 2013.

É de grande valia ressaltar que um dos genes humanos que codifica a H⁺ /K⁺-ATPase (ATP12A/ ATP1AL1) é expresso no cérebro, cólon e placenta, enquanto o outro gene (ATP4A) é expresso apenas em células epiteliais gástricas (IAN *et al.*, 1995). Consequentemente, há evidências da atividade da H⁺/ K⁺-ATPase no sistema nervoso central (SNC), com certas isoformas expressas (MODYANOV *et al.*, 1991). Essas bombas de prótons vesiculares (H⁺-ATPases ou V-ATPases) criam o gradiente de prótons necessário para o empacotamento de neurotransmissores. Dessa forma, ao atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), os IBPs podem atuar nesses sítios de ligação, podendo gerar possíveis efeitos adversos (ORTIZ-GUERRERO *et al.*, 2018).

Figura 9. Forma estrutural geral do mecanismo de ativação dos PPIs.



Fonte: Adaptado de SHIN, MUNSON, 2011.

4.2.2 Efeitos adversos dos IBPs

Hodiernamente, os inibidores da bomba de prótons (IBPs) são uma das classes de medicamentos mais prescritas no mundo, combinando um alto nível de eficácia com baixa toxicidade, sendo prescritos tanto em cuidados primários quanto em secundários (KHAN M. *et al.*, 2020; FORGACS *et al.*, 2008). Eles possuem um bom perfil de segurança e tolerância para os pacientes, especialmente quando são administrados em curto prazo (HAASTRUP *et al.*, 2018). No entanto, apesar de não haver efeitos colaterais graves com o uso em curto prazo dos IBPs, foram relatados possíveis sintomas inespecíficos que podem ocorrer, como dor de cabeça, erupção cutânea, tontura e sintomas gastrointestinais, como náuseas, dor abdominal, flatulência e constipação ou diarreia (VAEZI *et al.*, 2017).

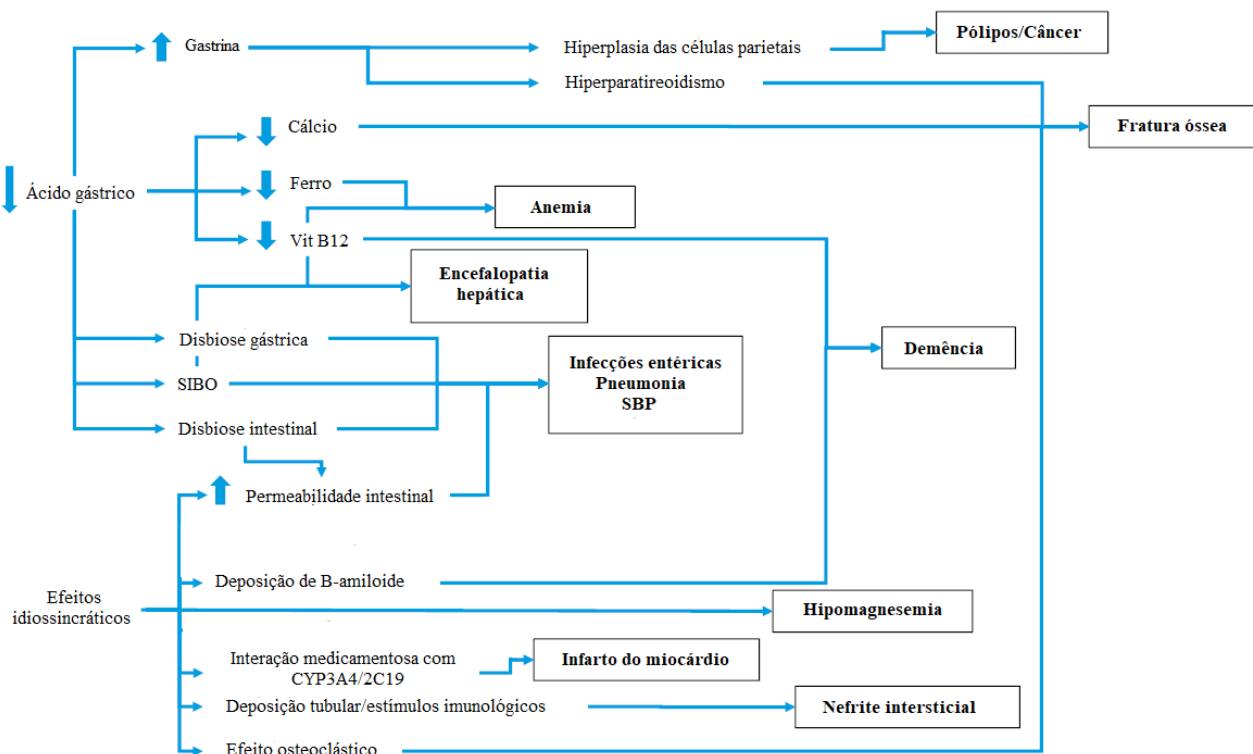
Nas últimas décadas, tem sido publicado um crescente corpo de estudos que ressaltam os potenciais efeitos colaterais relacionados à administração dos IBPs à longo prazo (MULLIN *et al.*, 2009). Esse quadro representa um problema relevante a ser considerado, uma vez que os IBPs estão entre os medicamentos mais comumente prescritos como consequência da crescente incidência de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e distúrbios relacionados à acidez na população (CASTELLANA *et al.*, 2021; MULLIN *et al.*, 2009).

Em muitos países, incluindo o Reino Unido, alguns IBPs estão disponíveis para compra sem receita médica, o que aumenta a acessibilidade pública. Além disso, os IBPs são frequentemente prescritos dentro e fora do hospital por indicações incorretas ou uso prolongado que não atende às diretrizes (ZINK *et al.*, 2005). Nesse sentido, torna-se essencial a existência de cuidados em relação à prescrição dos IBPs por parte dos profissionais qualificados, porque a prescrição excessiva realizada por eles e o uso prolongado por parte dos pacientes caracterizam condições questionáveis que podem gerar consequências maléficas para a população, sobretudo porque esses medicamentos também não possuem indicação apropriada entre 25% a 70% dos pacientes que os utilizam (KHAN M. *et al.*, 2020; FORGACS *et al.*, 2008).

Considerando, de forma geral, os tipos de "efeitos colaterais" que os IBPs podem gerar, é válido subdividi-los em três grandes classes, a citar: efeitos decorrentes da inibição da H⁺-K⁺-ATPase parietal e do pH elevado do lúmen gástrico, efeitos colaterais gástricos e não gástricos decorrentes diretamente da inibição da H⁺-K⁺-ATPase e efeitos colaterais não gástricos que aparentemente não decorrem da inibição da H⁺-K⁺-ATPase (respostas

individuais e/ou imprevisíveis a medicamentos) (Figura 10) (MULLIN *et al.*, 2009).

Figura 10. Efeitos colaterais e possíveis mecanismos subjacentes ao tratamento de longo prazo com inibidores da bomba de prótons.



Fonte: Adaptado de CASTELLANA *et al.*, 2021.

Em primeiro momento, apesar da inibição da H⁺-K⁺-ATPase parietal reduzir a secreção ácida e, assim, permitir a cura da mucosa na DRGE e outros distúrbios ácido-pépticos, existem inúmeras repercussões em relação aos efeitos decorrentes do pH elevado do lúmen gástrico gerados pela inibição da H⁺-K⁺-ATPase. (CASTELLANA *et al.*, 2021; MULLIN *et al.*, 2009). Ao alterar o pH luminal (tipicamente de pH tão baixo quanto 1–2 para pH tão alto quanto 6–7 em uma pessoa tomando IBPs), pode-se alterar a solubilidade de substâncias no lúmen (por exemplo, sais de cálcio) e/ou alterar a forma em que as substâncias existem, ionizadas ou não ionizadas, como grupos carboxila protonados ou não protonados (CASTELLANA *et al.*, 2021; MULLIN *et al.*, 2009).

Tem sido amplamente demonstrado que a secreção ácida no estômago tem um papel relevante na absorção de vários nutrientes introduzidos pela alimentação oral (EUSEBI *et al.*, 2017). Isso não deve ser problemático no estômago, onde ocorre absorção mínima, mas a elevação no pH do fluido luminal duodenal pode levar a alterações mais substanciais na absorção (HAASTRUP *et al.*, 2018). Dentre essas alterações, destaca-se a diminuição na absorção de minerais e vitaminas, sobretudo a vitamina B12 e ferro (CASTELLANA *et al.*,

2021).

Além disso, é relevante ressaltar que o pH luminal elevado ocasionado pelos IBPs resulta em um ambiente ótimo para a colonização e crescimento bacteriano, condição que pode originar possíveis complicações, como infecções entéricas, peritonite bacteriana espontânea (SBP) ou câncer, através da alteração dos tipos e números de bactérias que colonizam o trato GI (THORENS *et al.*, 1996; WILLIAMS, 2001).

Em relação aos efeitos colaterais gástricos e não gástricos decorrentes diretamente da inibição da H⁺-K⁺-ATPase, existem mecanismos não esclarecidos induzidos pelos IBPs que ocasionam uma absorção intestinal prejudicada de alguns minerais, como é o caso do magnésio e do cálcio (CASTELLANA *et al.*, 2021; MULLIN *et al.*, 2009). Uma das hipóteses para a hipomagnesemia é que os IBPs promovem a diminuição da atividade da TRPM6, proteína da membrana celular dos enterócitos que regula a absorção intestinal do Mg²⁺ (SRINUTTA *et al.*, 2019). Por meio desse quadro podem surgir sinais clínicos que envolvem os sistemas neuromuscular e cardiovascular, como câibras musculares e alterações no ECG, incluindo arritmias ventriculares (GRAGOSSIAN *et al.*, 2023).

Por outro lado, a hipótese para o surgimento da hipocalcemia induzida pelos IBPs é que essa classe de fármacos pode afetar o metabolismo ósseo por meio da interação com a bomba de prótons dos osteoclastos (FARINA *et al.*, 2002). Uma meta-análise incluindo 32 estudos observacionais envolvendo 2.181.546 indivíduos confirmou que pacientes em uso de IBPs apresentam risco aumentado de fraturas de quadril (HR, 1,22; IC 95%), fraturas da coluna (HR, 1,49; IC 95%) e fraturas em qualquer local (HR, 1,3; IC 95%) (POLY *et al.*, 2019).

Ademais, a maior parte dos alimentos ingeridos possui o cálcio na forma de carbonato de cálcio, no qual a desintegração desse composto é dependente do pH. À vista disso, foi demonstrado in vitro uma redução na desintegração do carbonato de cálcio de 96% em pH 1 para 23% em pH 6,1, condição que pode diminuir a absorção do cálcio in vivo (CARR *et al.*, 1987).

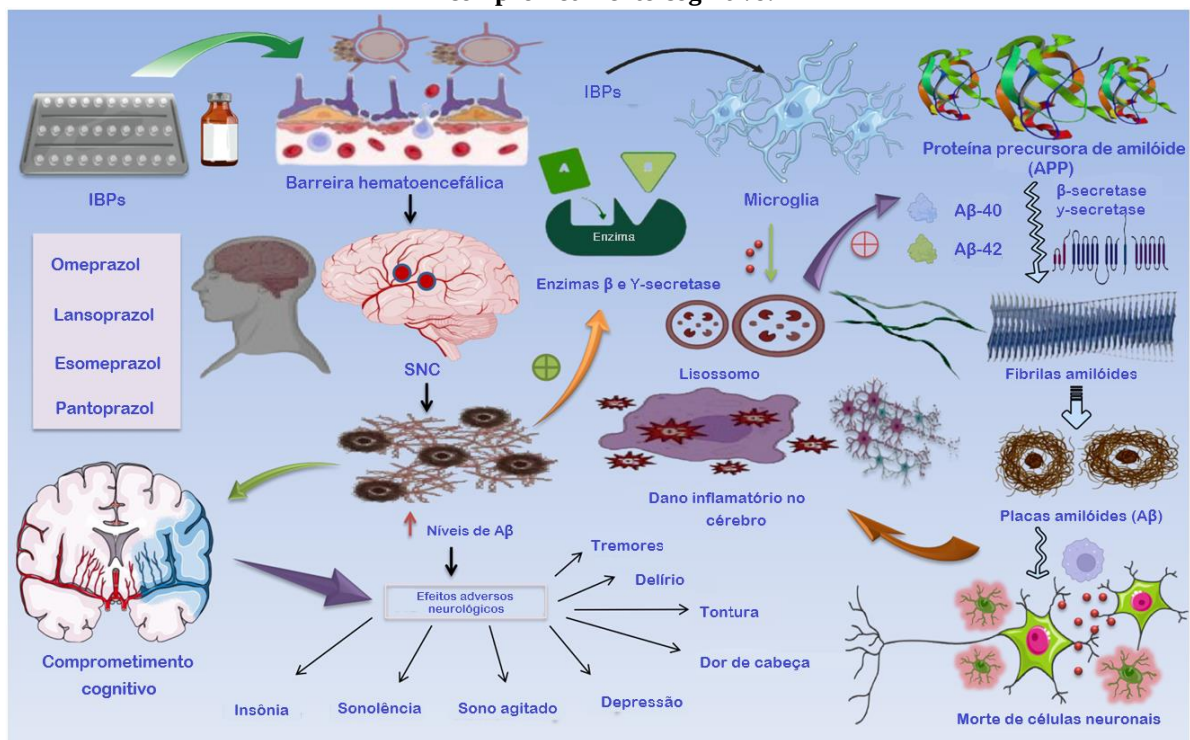
É de grande valia salientar também que os inibidores da bomba de prótons (IBPs) podem tornar disfuncionais a atuação de determinadas enzimas gastrointestinais, uma vez que cada enzima é liberada em determinado pH ideal e também possuem um pH ótimo de atuação (CASTELLANA *et al.*, 2021). Por exemplo, no antro gástrico, parte inferior do estômago localizada entre o corpo gástrico e o piloro, o pH elevado causa uma liberação exagerada do

hormônio gastrina, levando à hipergastrinemia (FOSSMARK *et al.*, 2008). Apesar dessa liberação da gastrina ser um mecanismo fisiológico que visa diminuir o pH estomacal por meio da estimulação das células parietais para aumentar a produção de ácido, a gastrina pode provocar mudanças no crescimento das células e tem sido implicada no espessamento da parede gástrica/hiperplasia das células parietais, bem como na formação de carcinoides gástricos peculiares em ratos (DRIMAN *et al.*, 1996; EKMAN *et al.*, 1985).

4.2.3 Correlação entre IBPs e a Doença de Alzheimer (DA)

Nas últimas décadas surgiram diversos estudos que buscaram elucidar o desenvolvimento da doença de Alzheimer (DA) impulsionado pela utilização dos Inibidores da bomba de prótons (IBPs) à longo prazo. As observações evidenciadas nesses estudos buscaram compreender a correlação entre a agregação da proteína β -amiloide no cérebro induzida pela administração dos IBPs, e o consequente surgimento de placa β -amiloide ($A\beta$), resultando em efeitos adversos neurológicos, dano inflamatório no cérebro e morte de células neuronais (Figura 11) (ZHANG P. *et al.*, 2022; KHAN Z. *et al.*, 2024).

Figura 11. Efeitos da administração crônica de IBP no SNC e na elevação da placa $A\beta$ e no comprometimento cognitivo.



Fonte: Adaptado de KHAN Z. *et al.*, 2024.

Nesse sentido, é importante compreender como os IBPs podem gerar efeitos adversos neurológicos, uma vez que a passagem de íons, moléculas e células entre o sangue e o cérebro

é rigorosamente regulada pela Barreira Hematoencefálica (BHE) (KHAN Z. *et al.*, 2024). Desvios dessas propriedades de barreira são essenciais na patogênese e no desenvolvimento de inúmeros distúrbios neurológicos, visto que sustentam a função neuronal saudável e protegem o tecido cerebral de patógenos e toxinas (ALI KHAN *et al.*, 2018). Nesse sentido, estudos em animais têm demonstrado que os IBPs podem penetrar a barreira hematoencefálica (BHE) e entrar no sistema nervoso central (CHENG *et al.*, 2002).

De acordo com um estudo realizado por ORTIZ-GUERRERO *et al.* (2018), após a administração intravenosa (IV) de uma dose de 10 mg/kg de omeprazol em ratos Sprague-Dawley machos, foi observado que o Omeprazol pode atingir o sistema nervoso central, sugerindo efeitos colaterais no desempenho cognitivo após a administração a curto ou longo prazo. Ademais, estudos farmacocinéticos *in vivo* e *in vitro* indicam que o lansoprazol pode atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), aumentando a produção de A β (DANEMAN *et al.*, 2015; BADIOLA *et al.*, 2013).

Diante disso, e considerando que os IBPs geralmente são consumidos por longos períodos em algumas condições, como a doença do refluxo gastroesofágico, o cérebro humano pode ser exposto a quantidades significativas desses medicamentos (FALLAHZADEH *et al.*, 2010). Dessa forma, o uso prolongado de IBPs pode ter impactos perceptíveis nos processos cognitivos, causando efeitos adversos neurológicos, como sonolência, enxaquecas, insônia, tremores e padrões de sono perturbados (DE SARRO *et al.*, 2013).

4.2.3.1 Aumento dos níveis de β -amilóides induzido pelos IBPs

Diversos estudos têm apontado que níveis aumentados de proteínas β -amilóides (A β) no cérebro representam a principal causa desse impacto negativo gerado pela administração dos IBPs. Essas espécies A β são geradas pela clivagem da proteína precursora amilóide (APP) através das enzimas β e γ -secretase - também conhecidas como enzimas de clivagem de APP do sítio β 1 (BACE1) (KHAN Z. *et al.*, 2024).

Essa é uma das plausibilidades biológicas apresentadas para explicar a associação entre os IBPs e a DA, uma vez que os IBPs, após atravessarem a barreira hematoencefálica (BHE), podem aumentar os níveis de A β no cérebro. Dentre outros estudos, essa hipótese baseia-se em uma evidência observada no estudo realizado por BADIOLA *et al.* (2013), no qual o lansoprazol aumentou os níveis de A β no cérebro de roedores por meio de seu efeito sobre as enzimas β e γ -secretase, sugerindo que essa classe de fármacos atua sobre os moduladores inversos da enzima γ -secretase (iGSM). Por meio da inibição da γ -secretase e

ativação da β -secretase, os IBPs podem alterar seus sítios de clivagem e, assim, aumentar os níveis de A β 42 (BADIOLA *et al.*, 2013; DANEMAN *et al.*, 2015).

Nesse sentido, acredita-se que a demência associada ao Alzheimer seja mais frequentemente associada à espécie patogênica A β 42, enquanto A β 40 é o subtipo mais frequentemente sintetizado (MASTERS *et al.*, 1985). Como consequência do aumento dos níveis de proteínas β -amilóides (A β), sobretudo a A β 42, pode ocorrer a deposição extracelular dessas proteínas entre os neurônios do cérebro (ZHANG P. *et al.*, 2022). Consequentemente, há maior probabilidade de se formarem fibrilas amilóides (agregados fibrosos que se formam quando as proteínas se agrupam de forma anômala) e placas amilóides (agregados maiores e mais densos que podem ser compostos por fibrilas), induzindo danos oxidativos e inflamatórios ao cérebro (MASTERS *et al.*, 1985).

Ademais, é válido ressaltar que os depósitos de A β estimulam a microglia, no qual esta pode englobar e digerir o peptídeo amiloide- β fibrilar de Alzheimer (fAb) dentro de seus lisossomos ácidos (CARDOSO *et al.*, 2013; FALLAHZADEH *et al.*, 2010). Estudos recentes têm apontado que os IBPs bloqueiam as V-ATPases na membrana lisossomal de células inflamatórias, impedindo o bom funcionamento das proteases lisossômicas e, assim, resultando em menor degradação dos peptídeos Ab. Essa condição é observada por meio de ensaios *in vitro* através do ensaio de permeabilidade de membrana artificial e ensaios *in vivo* por estudos farmacocinéticos comparando perfis de distribuição no sangue e no cérebro de camundongos usando HPLC/UV. (ROJO *et al.*, 2010). Como é hipotetizado que o aumento da abundância de A β constitui um fator crucial na morte de neurônios, a redução na depuração desses peptídeos representa um fator de risco para o desenvolvimento da DA (QUICK *et al.*, 2023; LAM *et al.*, 2013).

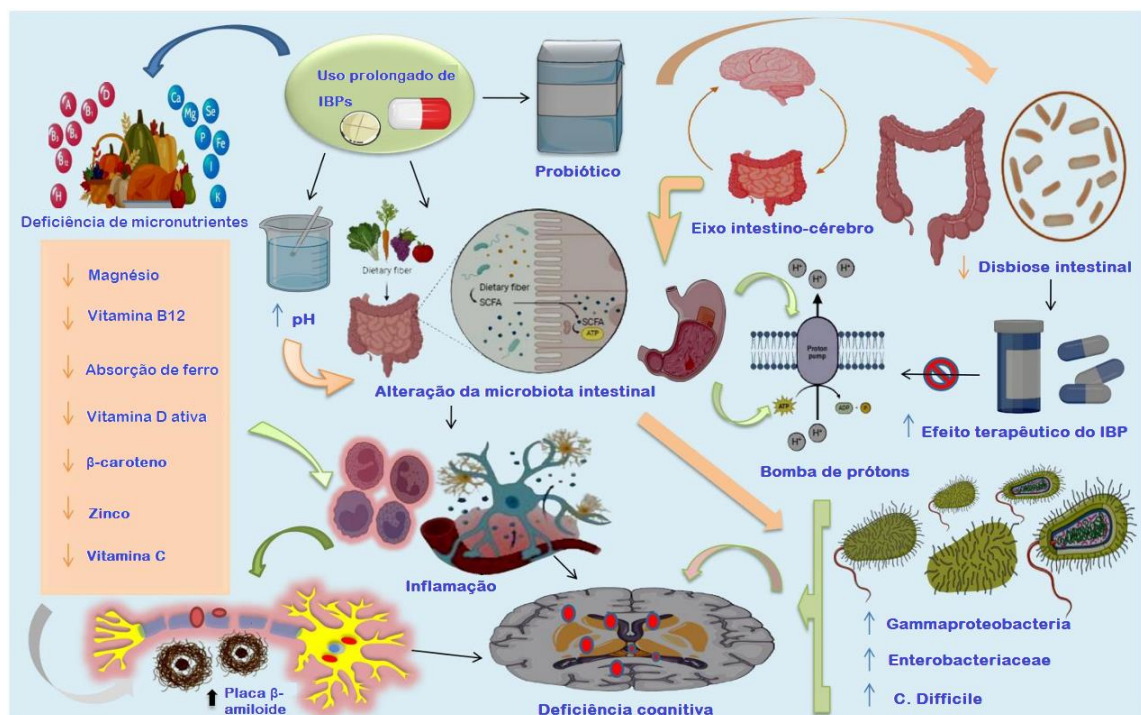
4.2.3.2 Consequência do déficit de vitamina B12 ocasionado pelos IBPs

Sob outra perspectiva, é de grande importância destacar que a deficiência de micronutrientes induzida pela administração dos IBPs pode potencializar problemas cognitivos, uma vez que diversos micronutrientes, como vitamina B12, ferro, magnésio, cálcio e vitamina D, possuem propriedades neuroprotetoras (Figura 12) (KHAN Z. *et al.*, 2024). Nesse sentido, a deficiência de vitamina B12 e o surgimento da anemia impulsionado pela utilização dos IBP têm sido associados à demência e ao comprometimento cognitivo (RAFIEE *et al.*, 2017; LEE *et al.*, 2023).

Em primeiro momento, é importante compreender como os IBPs podem afetar os

níveis de vitamina B12 no organismo. Para a vitamina B12 ser absorvida no íleo terminal, ela precisa ser separada das proteínas alimentares e, em seguida, complexada com o fator intrínseco secretado pelas células parietais gástricas (CASTELLANA *et al.*, 2021). No entanto, os IBPs diminuem a absorção da vitamina B12 devido à menor liberação de ácido clorídrico, substância química inorgânica que ativa a enzima pepsina. Esta, por sua vez, atua de maneira efetiva na digestão de proteínas quando o pH está por volta de 2 (KITTING *et al.*, 1985).

Figura 12. Deficiências de micronutrientes induzidas por IBP, eixo intestino-cérebro e implicações cognitivas.



Fonte: Adaptado de KHAN Z. *et al.*, 2024.

Dessa forma, se a vitamina B12 não é separada de maneira eficaz das proteínas alimentares, ela não é complexada com o fator intrínseco e, assim, há um déficit de absorção dessa vitamina (BAIK *et al.*, 1999). Ademais, a hipocloridria – condição em que o estômago produz menos ácido clorídrico - induzida pelo tratamento com IBPs está associada ao supercrescimento bacteriano no intestino delgado (SIBO) e, como a vitamina B12 pode ser consumida por bactérias em processos metabólicos, sua biodisponibilidade pode ser reduzida (PAVLOV *et al.*, 2019).

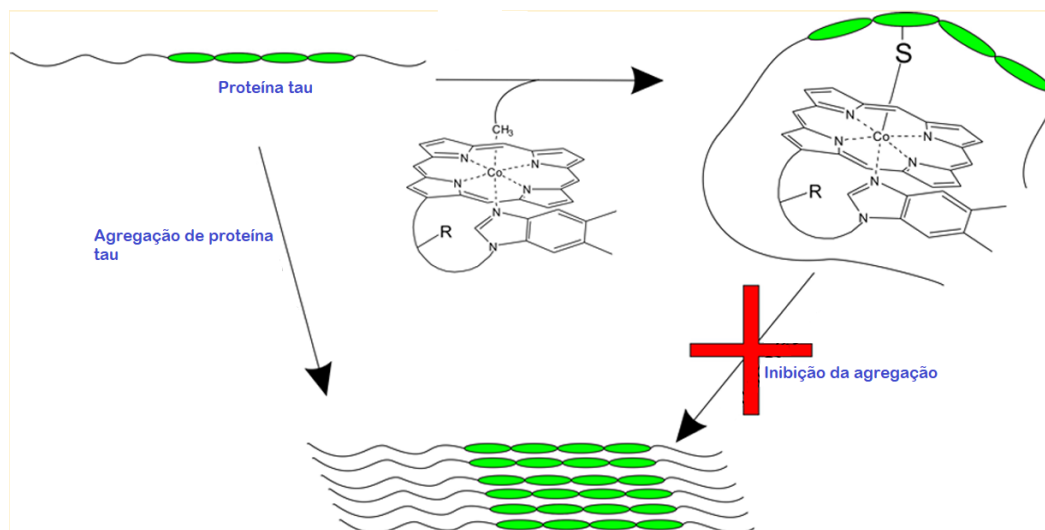
A deficiência de vitamina B12 causada pelo uso de IBP tem sido associada à demência e ao comprometimento cognitivo, devido à sua utilidade no processamento e na produção de nucleotídeos, fosfolipídios e neurotransmissores monoamina, processos ocorridos por meio de

reações de transferência de um carbono, como a metilação (RAFIEE *et al.*, 2017; PENNINX, 2000).

Nesse sentido, esse déficit representa uma das principais causas de hiper homocisteinemia, visto que a ausência da vitamina B12 impossibilita o processo de metilação que ocorre na conversão da homocisteína em metionina (RAFIEE *et al.*, 2017). Diversos estudos tem demonstrado que a hiper homocisteinemia pode inibir a proteína fosfatase 2A (PP2A), enzima responsável pela regulação e prevenção do estado de fosforilação da proteína tau (NMAZI *et al.*, 2008; BOTTIGLIERI *et al.*, 2012). Assim, essa diminuição da metilação pode afetar a função PP2A, levando à hiperfosforilação e agregação da proteína tau. Com base nessas descobertas, altos níveis de homocisteína representam um fator de risco forte e independente para o desenvolvimento da DA (RAVAGLIA *et al.*, 2005).

Ademais, foram descritos mecanismos alternativos para a ligação da DA com a deficiência de vitamina B12. Foi sugerido, por meio de estudos *in vitro* realizados por RAFIEE *et al.* (2017), que a vitamina B12 pode interagir com grupos tiol presentes na estrutura da proteína tau, ligando-se aos resíduos de cisteína da proteína tau. Portanto, o complexo resultante da proteína B12/tau previne a agregação e a fibrilação da proteína tau (Figura 13).

Figura 13. Efeito inibitório da vitamina B12 em relação à formação de agregados da proteína tau.



Fonte: Adaptado de Rafiee et al., 2017.

Evidencia-se, dessa forma, que tanto a hiper-homocisteinemia quanto a deficiência de B12 são consideradas fatores de risco para atrofia cerebral, comprometimento cognitivo e demência (MA et al., 2017).

4.2.3.3 Deficiência de ferro e implicações metabólicas impulsionadas pelos IBPs

Estudos têm apontado que o uso de IBP pode estar associado à absorção subótima de ferro, uma vez que o HCl gástrico, cuja concentração é menor em pacientes em uso de IBP, promove a absorção do ferro por meio da redução do ferro férrico (Fe^{3+}) à sua forma ferrosa solúvel (Fe^{2+}), que é melhor absorvido pelo organismo (JOO *et al.*, 2019; SONG *et al.*, 2019). Dessa forma, o uso de IBP pode estar associado à diminuição da absorção do ferro encontrado em alimentos vegetais, também conhecido como ferro não heme (Fe^{3+}), que fornece pelo menos dois terços das necessidades de ferro (CASTELLANA *et al.*, 2021).

Esse déficit do ferro representa um problema para o organismo, porque as células necessitam de glicose e ferro para suas funções essenciais, como a produção de energia, sendo a quantidade de ambos rigorosamente regulada (FEHSEL *et al.*, 2023). Nesse sentido, o ferro tem sua grande importância na produção de energia porque a cadeia respiratória mitocondrial consiste em múltiplos complexos contendo ferro. Assim, a privação de ferro resulta em uma redução significativa na abundância dessas proteínas ferro-enxofre mitocondriais (ZHANG J. *et al.*, 2019).

Ademais, é importante salientar que o ferro corporal disponível no organismo é priorizado para a síntese de hemoglobina. Assim, a deficiência de ferro nas células dos tecidos precede a anemia, condição em que há um declínio da hemoglobina e do número de eritrócitos circulantes na corrente sanguínea (CALARGE *et al.*, 2015). A anemia, diagnosticada quando os níveis de hemoglobina caem abaixo de 12 g/dL em mulheres e <13 g/dL em homens, representa um fator de risco estabelecido para perda cognitiva, causalmente atribuída à baixa oxigenação do tecido cortical obrigatoriamente aeróbico (ATTI *et al.*, 2006).

Recentemente, foi observado que DA e anemia inexplicada foram os diagnósticos mais comuns em casas de repouso, ambos com uma prevalência de aproximadamente 45% nesse cenário (FAUX *et al.*, 2014). A hipótese desenvolvida é que baixas concentrações de hemoglobina estão relacionadas a um menor fluxo sanguíneo cerebral, quadro relacionado à hipóxia. (KUNG *et al.*, 2021). Por conseguinte, a hipóxia prolongada altera a excitabilidade e a expressão funcional dos canais de ferro, interrompendo esses canais e gerando problemas metabólicos de ferro no cérebro (ANDREEV *et al.*, 2020). Como o ferro participa de reações de Fenton, um acúmulo excessivo de ferro pode promover dano oxidativo neuronal, levando ao aumento da agregação de placas A β e gerando perda sináptica (ANDREEV *et al.*, 2020;

PETERS *et al.*, 2015).

Apesar da hemoglobina ser a proteína de ferro mais abundante no corpo e também ser sintetizada em neurônios corticais, o metabolismo do ferro é gravemente perturbado na DA. Nesse sentido, neurônios neocorticais na DA apresentam níveis reduzidos de hemoglobina e níveis elevados de ferro, o que promove dano oxidativo (FERRER *et al.*, 2011; SMITH *et al.*, 1997). Embora a desregulação da homeostase do ferro em pacientes com doença de Alzheimer e demências relacionadas (DRDA) seja evidente, a origem exata dos estoques excessivos de ferro e ferritina e a patogênese precisa de seu acúmulo não estão bem esclarecidas.

No entanto, o estresse oxidativo induzido por ferro foi proposto e bem fundamentado na literatura (ANDREEV *et al.*, 2020). O excesso de ferro pode promover a conversão de peróxido de hidrogênio (H₂O₂) em radical hidroxila (•OH) com altas propriedades tóxicas e desencadear a produção de Aβ e, conseqüentemente, placas de Aβ (Figura 14) (ALTAMURA *et al.*, 2009; SMITH *et al.*, 2010). Nessa reação, o ferro ferroso (Fe²⁺) é oxidado a ferro férrico (Fe³⁺) para catalisar a conversão de peróxido de hidrogênio (H₂O₂) em radical hidroxila (OH•) e ânion hidroxila. Os radicais hidroxila são espécies reativas de oxigênio (EROs) perigosas que danificam lipídios, DNA e proteínas, desencadeando também a produção de Aβ (ALTAMURA *et al.*, 2009).

Figura 14. Reação de Fenton.



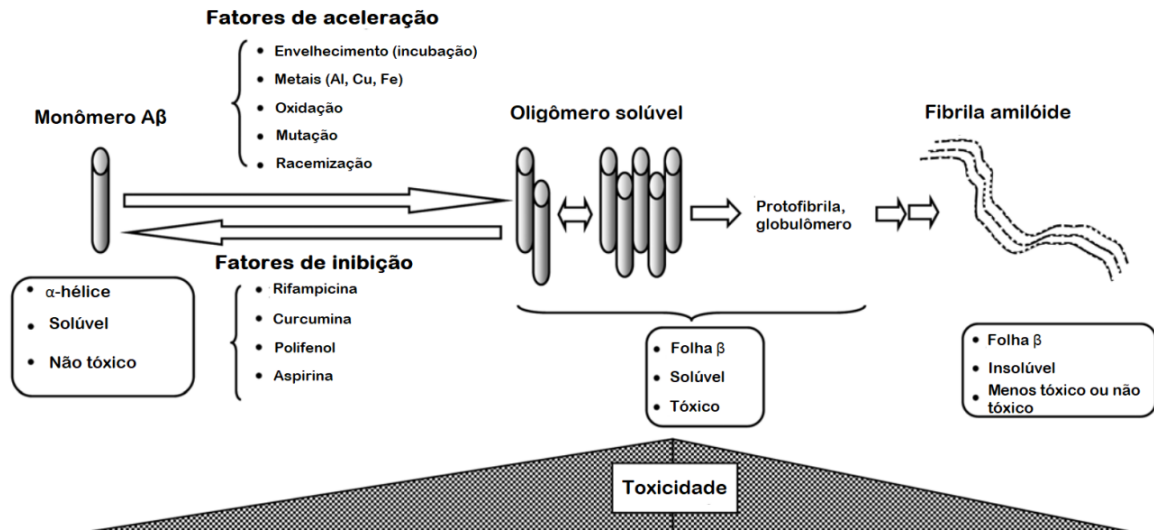
Fonte: Adaptado de ALTAMURA *et al.*, 2009.

Os monômeros da Aβ exibem estruturas aleatórias ou em alfa-hélice. No entanto, sob condições de envelhecimento ou na presença de fatores aceleradores, a proteína Aβ se autoagrega e forma vários tipos de oligômeros (oligômeros solúveis em SDS, ADDLs, globulômeros, protofibrilas, etc.) antes de finalmente formar agregados insolúveis (fibrilas amiloides). As proteínas Aβ solúveis oligoméricas são tóxicas, enquanto os agregados monoméricos e fibrilas são relativamente atóxicos (Figura 15) (KAWAHARA *et al.*, 2017).

Em geral, o metabolismo desregulado do ferro está associado a distúrbios cognitivos, incluindo distúrbios de memória e atenção, e anemia ou, pelo menos, deficiência de ferro (LEE *et al.*, 2023). Em estudos neuropatológicos e de neuroimagem, os níveis de ferro no cérebro foram relatados como associados à patologia de placas e emaranhados. Estudos posteriores revelam que o ferro pode não apenas aumentar a produção de β amiloide, mas

também se ligar diretamente a β amiloide e tau para promover suas agregações (CHEN *et al.*, 2023).

Figura 15. Implicação dos metais na neurotoxicidade da proteína A β .



Fonte: Adaptado de KAWAHARA *et al.*, 2017.

De acordo com HUAT *et al.* (2019), postula-se que o excesso de ferro interfere na transcrição e tradução de proteínas em neurônios e células gliais. Nesse sentido, existem diversas proteínas envolvidas no metabolismo do ferro cerebral, incluindo a transferrina, a ferritina, as proteínas reguladoras do ferro (IRPs), a ferroportina 1 (FPN1) e a ceruloplasmina específica do cérebro (HUAT *et al.*, 2019). O ferro e os IRPs controlam a transcrição dessas proteínas no cérebro por meio do elemento regulador do ferro (IRE) localizado nos mRNAs (ZHOU *et al.*, 2017).

No entanto, foi relatado que a proteína precursora do amilóide (APP) e a tau desempenham papéis fisiológicos na homeostase neuronal do ferro (CHEN *et al.*, 2023). Como o elemento regulador do ferro (IRE) também foi encontrado no mRNAs do precursor da proteína amiloide (APP), postulou-se que o próprio precursor da proteína amiloide (APP) pode regular ainda mais o metabolismo do ferro, induzindo o influxo de ferro na célula via FPN1 (ZHOU *et al.*, 2017).

Dessa maneira, os problemas metabólicos do ferro ocasionados pela administração dos inibidores da bomba de prótons (IBPs) podem potencializar o desenvolvimento da Doença de Alzheimer (DA), visto que o acúmulo excessivo de ferro leva ao aumento da agregação de placas A β , correspondendo exatamente à patogênese observada na DA. (ANDREEV *et al.*, 2020).

5. METODOLOGIA

5.1 Pergunta de pesquisa

Para a elaboração da pergunta de pesquisa, utilizou-se a estratégia PICO (Tabela 5). A estratégia PICO representa um acrônimo para Paciente, Intervenção, Comparação/Controle e Outcomes (desfecho).

Baseado na estratégia PICO, a questão de pesquisa ficou definida como: “Os fármacos inibidores de prótons (IBPs) influenciam no desenvolvimento da Doença de Alzheimer (DA) em indivíduos adultos e idosos”.

Tabela 5. Descrição dos componentes da estratégia PICO.

Critérios	Definições
População	Adultos e idosos no qual foram administrados fármacos inibidores de bomba de prótons (IBPs) em período de curto e/ou longo prazo.
Intervenção	Uso dos IBPs.
Controle	Uso de H2 (H2-RAs) ou placebo.
Desfechos	Efeitos adversos relacionados à cognição e desenvolvimento da DA.

5.2 Seleção dos estudos

Foram pesquisadas nas bases de dados eletrônicos PubMed, Scielo e Google Acadêmico, estudos com data de publicação a partir de 2019, buscando fazer uma síntese das evidências acumuladas ao longo desse período. Para o desenvolvimento desse estudo, utilizaram-se os termos Proton pump inhibitors, Alzheimer, Dementia, vitamin b12 and anemia, utilizando o operador booleano AND e OR, e limitando para ensaios clínicos randomizados (RCTs), estudo de coorte, revisões sistemáticas e metanálises que analisaram os possíveis efeitos adversos dos fármacos inibidores de prótons no desenvolvimento da doença do Alzheimer (DA).

5.3 Critérios de inclusão de dados

Foram considerados elegíveis estudos:

- a) Pacientes adultos ou idosos.
- b) Idioma: Português, inglês, espanhol.

- c) Ano de publicação a partir de 2019.
- d) Riscos relativos (RRs), odds ratios (ORs) e intervalo de confiança de 95% (IC) foram relatados.
- e) Duplo cegamento, seleção de grupo controle, randomização, população e tamanho adequado da amostra foram relatados.
- f) Escala Newcastle-Ottawa (NOS) presente nas revisões sistemáticas e Meta-análises.

5.4 Critérios de exclusão de dados

Como critérios de exclusão de estudos, foi elencado:

- a) Para os ensaios clínicos foram excluídos os que não foram bem conduzidos de acordo com os critérios de inclusão descritos.

5.5 Extração dos dados

As seguintes informações foram obtidas de cada estudo incluído nessa revisão: autores; ano de publicação; número de participantes; idade; período de administração dos IBPs; Possíveis efeitos adversos correlacionados com a utilização dos IBPs. Esses dados foram organizados por meio de tabelas e referenciados durante os resultados e discussão.

6. RESULTADOS

A estratégia de busca nas bases de dados PubMed, Scielo e Google Acadêmico identificou 900 artigos únicos, no qual 819 foram excluídos por meio da aplicação de filtros apropriados observados nos critérios de inclusão e por meio da triagem de título. Desses, 81 artigos permaneceram para triagem do resumo, sendo excluídos 65 artigos. Assim, foram selecionados 16 artigos para leitura na íntegra, onde 6 destes não abordavam os desfechos considerados. Dentre os estudos selecionados, cinco foram revisões sistemáticas (DESAI *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2019; KUNG *et al.*, 2021; CHOUDHURY *et al.*, 2023; SWARNAKARI *et al.*, 2022), duas meta-análises (KHAN M. *et al.*, 2020; SONG *et al.*, 2019), dois ensaios clínicos randomizados (RTCs) e duplo-cegos (MOAYYEDI *et al.*, 2019; VAN VUREN *et al.*, 2022) e um estudo de coorte (DOUWES *et al.*, 2019), totalizando 10 artigos selecionados para a síntese qualitativa. Um fluxograma retratando o processo de seleção dos estudos em cada etapa é fornecido na Figura 16.

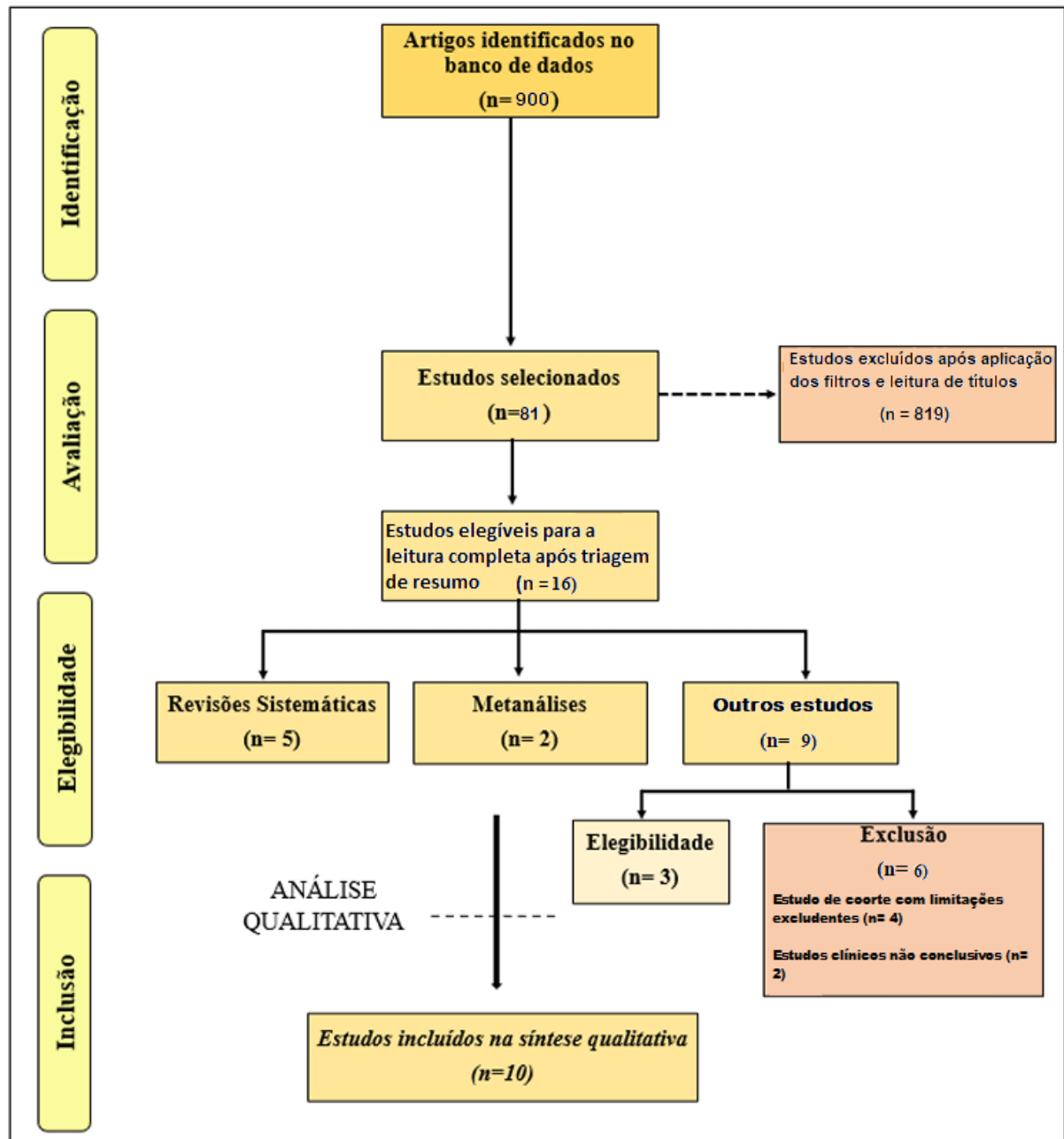
Os estudos incluídos na revisão foram organizados na Tabela 6, para futura análise. Dentre os estudos selecionados, as revisões sistemáticas (DESAI *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2019; KUNG *et al.*, 2021; CHOUDHURY *et al.*, 2023; SWARNAKARI *et al.*, 2022) e as metanálises (KHAN M *et al.*, 2020; SONG *et al.*, 2019) utilizaram a Escala de avaliação da qualidade de Newcastle-Ottawa (NOS) como parâmetro para avaliar e incluir os estudos observacionais/coorte presentes nelas, bem como para avaliar os riscos de vieses. Foram observadas nas revisões sistemáticas e meta-análises que não houve uma relação significativa entre o uso de IBP e o desenvolvimento da Doença de Alzheimer (DA), tanto na administração em curto prazo quanto à longo prazo.

Uma metanálise realizada por SONG *et al.* (2019), no qual foram agrupados cinco estudos envolvendo 421.079 participantes com idade média superior a 60 anos, mostrou que os usuários de IBPs não foram associados ao risco de DA (HR = 0,96, IC 95% 0,83–1,09; $i^2 = 80,7\%$; $p < 0,001$) em um modelo de efeito aleatório. As pontuações desses estudos elegíveis do NOS variaram de 8 a 9, com uma média de 8,6, indicando que eram de alta qualidade.

Em consonância, Li e colaboradores (2019) avaliaram seis estudos de coorte que exploraram a associação do uso de IBP com o risco de demência e DA. Entre os seis estudos, quatro deles mostraram que o uso de IBP teve um risco levemente aumentado de demência em comparação com os não usuários de IBP (RR combinado = 1,23, IC de 95%; 1,05–1,42). Três desses estudos relataram a associação entre o uso de IBP e o risco de DA, no qual o risco

de DA causado pelo uso de IBPs não foi estatisticamente significativo (RR combinado 1,01, IC de 95%: 0,78–1,32). No entanto, foi observada uma substancial heterogeneidade ($i^2 = 95\%$) entre esses estudos incluídos, como a diferença na idade dos participantes, exposição aos IBPs e ajuste de fatores de confusão.

Figura 16. Fluxograma de seleção dos estudos para revisão da literatura.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2025.

Uma metanálise dirigida por KHAN M *et al.* (2020) verificou o perfil de segurança relativo dos IBPs à curto prazo (5 anos), no qual não foram encontradas evidências para apoiar a associação entre os IBPs e um risco aumentado de Doença de Alzheimer (DA). Embora a associação com a doença de Alzheimer (DA) tenha sido avaliada exclusivamente

em 2 estudos incluídos nesse metanálise, a OR combinado foi 0,96 (0,82–1,11, IC 95%; $i^2 = 96\%$), indicando um nível de evidência baixo.

Por outro lado, DESAI *et al.* (2020) observou três estudos prospectivos que acompanharam pacientes utilizando IBPs em um período maior que 5 anos. Por haverem apenas estudos prospectivos, isso elimina as limitações de incluir estudos observacionais que são propensos a enganar o efeito combinado. Os dados relativos ao risco de desenvolvimento de DA mostraram que não houve associação significativa entre o uso de IBP e a taxa de desenvolvimento de DA, onde foi observada uma taxa de risco (HR) combinada (1,06, IC 95%; 0,7 -1,41; $i^2 = 93\%$). Ademais, observaram que não houve papel de idade antes do uso de IBP ou duração do uso de IBP observada na análise de regressão.

Um recente ensaio clínico randomizado e duplo-cego, realizado por MOAYYEDI *et al.* (2019), comparou até 3 anos de tratamento com pantoprazol ou placebo entre um grande grupo de pacientes recebendo rivaroxabana, aspirina ou ambos. As estimativas de Kaplan-Meier do risco cumulativo foram utilizadas para avaliar o momento da ocorrência do evento no pantoprazol e no placebo. Após o período de observação, não foi encontrada associação entre o uso de IBP e uma série de possíveis resultados adversos, incluindo o diagnóstico de demência ou Alzheimer (OR 1,08, IC de 95%: 0,6-1,93), com exceção de um aumento estatisticamente significativo do risco de infecções entéricas (*Clostridium difficile*, OR = 2,26; outras infecções entéricas, OR = 1,33).

Tabela 6. Características gerais dos estudos incluídos nesta revisão da literatura.

Autores	Amostras Total (n)	Idade (parâmetros)	Metodologia	Limitações	Resultados
KHAN M et al. (2020)	642.949	9 estudos com idades igual ou superior a 50 anos e 2 estudos com idades variadas.	Metanálise com 11 estudos observacionais : 3 caso-controle, 1 transversal e 7 estudos de coorte populacional	Estudos de natureza observacional. Não houve avaliação de gradiente biológico para o risco de demência com base na dose de PPI usada ou na duração da exposição.	Para estudos que resumiram dados como HR ajustado, o HR agrupado para todas as causas de demência foi de 1,10 (0,88–1,37); apenas para demência de Alzheimer, foi de 1,06 (0,72–1,55). Para estudos que resumiram dados como OR ajustado, o OR agrupado para todas as causas de demência foi de 1,03 (0,84–1,25), e apenas para doença de Alzheimer (DA) foi de 0,96 (0,82–1,11, IC 95%; $i^2 = 96\%$). Não foram encontradas evidências para apoiar a associação proposta

					entre o uso de PPI em curto prazo (5 a 10 anos) e um risco aumentado de demência ou DA. Então, para os pacientes que possuem indicação válida, seu uso não deve ser restringido.
SONG Y et al. (2019)	642.305	8 estudos no qual os pacientes possuíam idades superiores a 55 anos e 2 estudos onde as idades não estavam disponíveis.	Metanálise com estudos de ECRs (n = 10).	Foram incluídos apenas estudos publicados. A maioria dos estudos elegíveis era de caso-controle. Foi selecionada apenas literatura escrita em inglês.	Cinco estudos que envolveram 421.079 participantes avaliaram a associação de IBPs e risco de DA, e os usuários de IBPs não foram associados à DA (HR = 0,96, IC 95% 0,83–1,09; I^2 = 80,7%; $p < 0,001$) em um modelo de efeito aleatório.
DESAI et al. (2020)	308.249	75, $\pm$ 5,2 anos	Revisão sistemática e meta-análise com 6 estudos: 1 RCT e 5 prospectivos.	Heterogeneidade entre os estudos. Meta-regressão não demonstrou papel significativo da idade no início do estudo.	Os resultados desta revisão sistemática e meta-análise não mostram uma relação significativa entre o uso de IBP e a demência em estudos prospectivos com pelo menos 5 anos de acompanhamento. Os dados relativos ao risco de desenvolvimento de DA mostraram que não houve associação significativa entre o uso de IBP e a taxa de desenvolvimento de DA, onde foi observada uma taxa de risco (HR) combinada (1,06, IC 95%; 0,7 - 1,41; i^2 = 93%).
LI et al. (2019)	106.599	5 estudos com pacientes de idade superior ou maior que 50 anos, e 1 estudo com paciente de idade superior ou igual a 40 anos.	Revisão sistemática e meta-análise com 6 estudos de coorte utilizando a Escala Newcastle-Ottawa (NOS) para parâmetro de qualidade.	Foi incluído apenas estudos de coorte e o número desses estudos sobre essa associação é relativamente limitado, então os vieses inerentes e os vieses de seleção não podem ser evitados. Os estudos observacionais não podem provar causalidade.	Os RRs combinados de demência e DA foram 1,23 (IC de 95%: 0,90–1,67) e 1,01 (IC de 95%: 0,78–1,32; i^2 = 95%), respectivamente, em comparação com aqueles de uso não-IBP. Essa meta-análise sugere que não houve associação estatística entre o uso de IBPs e o aumento do risco de demência ou DA.
KUNG et al. (2021)	6.558 pessoas com comprometimento cognitivo geral (ICO).	18 estudos com pacientes de idade superior a 50 anos e 2 estudos com pacientes de idade	Revisão sistemática e metanálise de 20 estudos prospectivos.	Não conseguiu fornecer nenhuma descoberta com base na gravidade da anemia. Não forneceu resultados com base na duração da anemia e no risco	A anemia foi significativamente associada a um risco aumentado de ICO (RR ajustado (RRa) 1,39 (IC 95%, 1,25–1,55; $p < 0,001$)). Na análise de subgrupos, a anemia também foi associada a um risco aumentado de doença de Alzheimer [RRa, 1,59 (IC 95%, 1,18–2,13; $p = 0,002$; i^2 = 64,53)].

		superior a 35 anos.		de ICO, embora os estudos incluídos tenham tido um período de acompanhamento de pelo menos um ano.	Esta meta-análise atualizada mostra que pacientes com anemia parecem ter um risco quase 1,39 vezes maior de desenvolver ICO do que aqueles sem anemia.
CHOUDHURY et al. (2023)	279.216	-	Revisão sistemática e metanálise com 25 estudos	Não excluiu resumos. Houve heterogeneidade na população de estudo.	Embora o OR combinado (OR 1,42, IC 95%, $i^2 = 53\%$) da deficiência de vitamina B12 tenha aumentado ligeiramente em usuários de IBP, houve heterogeneidade significativa, e o OR combinado foi muito baixo para implicar uma associação clara.
SWARNA KARI et al. (2022)	48.108 participante, dos quais 27.653 eram usuários de IBP e 20.455 eram controles (não usuários de IBP)	-	Revisão sistemática com 7 estudos observacionais incluídos, no qual 5 eram estudos de coorte prospectivos, 1 estudo transversal e 1 estudo de caso controle.	A ausência de um ensaio clínico randomizado (ECR) representa uma limitação, porque estudos observacionais podem incluir viés de seleção.	O uso prolongado e em altas doses de IBPs pode resultar em deficiência de vitamina B12. Os sintomas clínicos da deficiência de vitamina B12 variam de anemia moderada a déficits neurodegenerativos graves. Um marcador laboratorial de deficiência é determinado por níveis elevados de homocisteína, que estão significativamente associados a déficits vasculares e neurodegenerativos.
MOAYYEDI et al. (2019)	17.598 participantes.	A idade média dos participantes foi 67,6 anos.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego fatorial parcial 3x2.	Apesar do nosso estudo ser, de longe, o maior ensaio controlado por placebo que avalia um IBP, o número de eventos para alguns dos desfechos adversos é pequeno.	Em um grande ensaio randomizado controlado por placebo, descobriram que o pantoprazol não está associado a nenhum evento adverso quando usado por 3 anos, sem associação estatisticamente significativa em relação ao risco de desenvolver Doença de Alzheimer (OR 1,08, IC de 95%: 0,6-1,93). Foi encontrado, por outro lado, um aumento estatisticamente significativo do risco de infecções entéricas em pacientes alocados para IBP (<i>Clostridium difficile</i> , OR = 2,26; outras infecções entéricas, OR = 1,33)
VAN VUREN et al. (2022)	30 adultos com anemias hereditárias não dependentes de transfusão	Participantes que receberam Esomeprazol (média) = 47 anos Participantes que receberam placebo (média) = 35 anos	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, cruzado, controlado por placebo e multicêntrico..	Estudo com baixa quantidade amostral de participantes.	Após o tratamento com esomeprazol (dose de 40 mg/duas vezes ao dia) ou controle (placebo) durante um período de 12 meses em um delimitamento transversal, houve uma diminuição de 18 $\mu\text{g/L}$ (DP 170) na ferritina sérica e uma diminuição de 1,1% (DP 18,4) na saturação da transferrina sérica. Após o placebo tratamento, houve aumento da ferritina sérica de 18 $\mu\text{g/L}$ (DP 135) e um aumento de

					6,7% (DP 15,9) na saturação de transferrina sérica.
DOUWES et al. (2019)	647 adultos RTR	Média de idade entre 53 anos, nos quais 56,2% usavam IBP.	Estudo de coorte transversal.	Por ser um estudo transversal, não pode-se presumir causalidade. Além disso, não se pode excluir a possibilidade de que a associação observada entre o uso de IBP e a diminuição dos parâmetros do estado de ferro e da deficiência de ferro (DF) seja causada por fatores de confusão residuais ou viés de indicação.	O uso de IBP foi independentemente associado ao aumento do risco de deficiência de ferro (razão de chances (RC): 1,57; intervalo de confiança (IC) de 95% 1,07–2,31, $p = 0,02$. Além disso, a razão de chances em receptores de transplante renal (RTR) que tomaram uma dose alta de IBP em comparação com RTR que não tomaram IBP (RC 2,30; IC 95% 1,46–3,62, $p < 0,001$) foi maior do que em RTR que tomaram uma dose baixa de IBP (RC: 1,78; IC 95% 1,21–2,62, $p = 0,004$).

Fonte: Elaborado pelo autor, 2025.

No que tange aos efeitos colaterais da ingestão crônica dos IBPs, há diferenças marcantes no diagnóstico de deficiências vitamínicas. Em relação à vitamina B12, os testes diagnósticos dependem de dois fatores: medir os níveis de vitamina B12 circulante (vitamina B12 sérica e holoTC) e medir os níveis de marcadores séricos (homocisteína e MMA) que se acumulam devido à sua deficiência (SWANAKARI *et al.*, 2022).

Por um lado, uma revisão sistemática conduzida por CHOUDHURY *et al.* (2023) com 25 estudos observacionais inclusos demonstrou que o OR combinado da deficiência de vitamina B12 (OR 1,42, IC 95%, $i^2 = 53\%$) entre usuários de IBP foi maior do que entre não usuários, parâmetro observado pela medição da vitamina B12 sérica. Por outro lado, em um estudo feito por SWANAKARI *et al.* (2022), onde foram inclusos 5 estudos de coorte, 1 estudo caso-controle e 1 estudo transversal, foi analisada a correlação entre a administração dos IBPs e a deficiência da vitamina B12, no qual observaram uma associação significativa ao usar os níveis séricos de homocisteína como biomarcador para a deficiência de B12. Os odds ratio (OR) encontrados em ambos os estudos indicou uma associação ligeiramente significativa, mas houve uma heterogeneidade (i^2) substancial que deve ser levada em consideração.

Vale ressaltar também que na última década surgiram diversas pesquisas em relação ao uso dos IBPs e o surgimento da anemia ferropriva (ADF), condição associada ao déficit de ferro possivelmente gerado pelo uso prolongado dessa classe de fármacos. KUNG *et al.* (2021) avaliou o risco de doença de Alzheimer (DA) em pacientes com ou sem anemia. Os

Fonte: Adaptado de DOUWES *et al.*, 2019.

Um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo foi realizado por VAN VUREN e colaboradores (2022) em 30 pacientes com talassemia não dependente de transfusão – indivíduos com anemia que possuem predisposição de desenvolverem sobrecarga de ferro sistêmica. Nesse estudo foi observado que o tratamento de 1 ano com esomeprazol resultou em uma redução significativamente maior do conteúdo de ferro hepático (LIC) se comparado aos pacientes que utilizaram 1 ano de placebo (diferença média na redução da CLI de 0,55 mg Fe/g p.s (peso seco); IC = 95%; $p = 0,03$). Isso indicou que os IBPs estão associados à diminuição do nível férrico no organismo.

Nesse ensaio clínico, a redução média da CLI na fase com esomeprazol foi de 0,57 mg Fe/g p.s, em comparação com uma redução de 0,11 mg Fe/g p.s. na fase com placebo. Foi observado também após o tratamento com esomeprazol uma diminuição de 18 $\mu\text{g/L}$ na ferritina sérica e uma diminuição de 1,1% na saturação de transferrina sérica. Por outro lado, no tratamento com placebo houve um aumento de 18 $\mu\text{g/L}$ na ferritina sérica e um aumento de 6,7% na saturação de transferrina sérica.

7. DISCUSSÃO

Nessa revisão da literatura, não foram encontradas associações estatisticamente significantes entre o uso dos Inibidores da bomba de prótons (IBPs) e o desenvolvimento da doença de Alzheimer (DA), uma vez que as revisões sistemáticas (DESAI *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2019; KUNG *et al.*, 2021), meta-análises (KHAN M *et al.*, 2020; SONG *et al.*, 2019), ensaio clínicos (MOAYYEDI *et al.*, VAN VUREN *et al.*) e estudo de coorte (DOUWES *et al.*, 2019) referenciados não encontraram evidências suficientes para apoiar essa associação. No entanto, os estudos referenciados têm relatado um risco aumentado no surgimento de deficiência de B12 e ferro associadas à utilização dos IBPs (CHOUDHURY *et al.*, 2023; SWARNAKARI *et al.*, 2022; DOUWES *et al.*, 2019). Esse quadro indica a importância dessa presente revisão da literatura atualizada, visando avaliar possíveis efeitos neurológicos com a utilização dos IBPs, sobretudo em pessoas idosas.

Dentre os estudos encontrados, apenas um ensaio clínico randomizado duplo cego com 17.598 participantes, 8791 atribuído ao pantoprazol 40 mg/uma vez dia e 8807 atribuído a placebo, observou os possíveis efeitos adversos gerados pela administração de Pantoprazol ao longo de um período médio de 3 anos (MOAYYEDI *et al.*, 2019). Contudo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos pantoprazol e placebo em eventos de segurança em relação ao risco de desenvolver demência ou DA causado pelo uso de IBPs (OR 1,08, IC de 95%: 0,6-1,93). Foi encontrado, por outro lado, um aumento estatisticamente significativo do risco de infecções entéricas em pacientes alocados para IBP (*Clostridium difficile*, OR = 2,26; outras infecções entéricas, OR = 1,33). Sob essa ótica, o risco da terapia com IBP e o surgimento de infecção entérica tem plausibilidade biológica, uma vez que a secreção ácida protege o organismo contra microrganismos causadores de infecção entérica.

Nesse cenário, é válido ressaltar que esse ensaio clínico randomizado encontrado na literatura científica atual não mensura o aumento ou diminuição das placas β -amiloides presentes nos participantes ao longo do tempo, apenas observa se há indivíduos com DA durante ou no final do processo. Isso limita a capacidade desses estudos de validar as hipóteses sobre o aumento da proteína A β no cérebro e o bloqueio das V-ATPases na membrana lisossomal de células inflamatórias ocasionados pela administração dos IBPs.

Como o desenvolvimento da demência ou DA por meio da presença de placa amiloides provavelmente levará anos para a sua progressão, mensurar os níveis das placas β -amiloides nos pacientes que utilizam cronicamente os IBPs é de suma importância para

verificar o impacto desses fármacos ao longo do tempo (SONG *et al.*, 2019). Torna-se, então, necessária uma abordagem mais aprofundada nesse sentido, visto que qualquer associação consistente e clinicamente significativa entre o uso de IBPs e o risco aumentado de desenvolver DA terá implicações sérias para cuidados de saúde.

A maioria das revisões sistemáticas e metanálises que correlacionam os Inibidores da bomba de prótons (IBPs) e o desenvolvimento da Doença de Alzheimer (DA) foram construídas por meio de estudos de menor nível de evidência, como estudos observacionais transversais e de coorte (DESAI *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2019; KUNG *et al.*, 2021; KHAN M *et al.*, 2020; SONG *et al.*, 2019). Com base no que foi apresentado, observa-se que os estudos atuais são insuficientes pra comprovar a hipótese da deposição da placa amiloide ocasionada pela administração dos IBPs. Estudos mais robustos e de maior evidência científica possuem maior capacidade de validar as hipóteses formuladas.

Ademais, foi verificado que houve uma substancial heterogeneidade nas revisões sistemáticas presentes na literatura atual sobre a associação entre IBPs e DA (KHAN M *et al.*, 2020; SONG *et al.*, 2019; DESAI *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2020). Além disso, as razões de chances (ORs) e riscos relativos (RRs) observadas nas análises estatísticas demonstraram uma insignificante associação entre os inibidores da bomba de prótons (IBPs) e a Doença de Alzheimer (DA), com valores próximos de 1, indicando que o risco do evento ocorrer é o mesmo entre os grupos comparados. Como há uma relação diretamente proporcional entre heterogeneidade, RRs e ORs, quanto maior a heterogeneidade, maior deve ser o RRs ou ORs para que se estabeleça uma associação significativa entre os IBPs e DA, quadro que não é observado nesses estudos recentes.

Essa notável heterogeneidade entre os estudos, como a diferença na idade dos participantes, exposição aos IBPs e ajuste de fatores de confusão, justifica a necessidade de estudos com um melhor controle dos dados amostrais, como é o caso de ensaios clínicos randomizados (RCTs) bem conduzidos. Devido a esse aspecto, também foi difícil validar um dos principais parâmetros associados à DA, que é o risco de desenvolver DA diretamente proporcional ao aumento da idade dos indivíduos (ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL. 2024).

Além disso, a observação da prevalência de DA baseada no sexo não esteve presente nos estudos inclusos. De acordo com o Relatório Mundial de Alzheimer (2021), aproximadamente dois terços das pessoas com Doença de Alzheimer (DA) são mulheres

(GAUTHIER *et al.*, 2021). Dessa forma, é de grande relevância que futuros estudos deem prioridade a esse parâmetro, objetivando compreender as causas relacionadas e, por conseguinte, buscando desenvolver prevenções precoces.

Por outro lado, revisões sistemáticas e metanálises tem sugerido que as chances gerais combinadas de deficiência de vitamina B12 são ligeiramente maiores com o uso dos IBPs (CHOUDHURY *et al.*, 2023; SWARNAKARI *et al.*, 2022). Contudo, é válido ressaltar que nas revisões sistemáticas observadas não havia ensaios clínicos randomizados (RCTs) incluídos, condição que reduz o nível de evidência científica. Ademais, devido à heterogeneidade observada nos estudos incluídos nessas revisões (CHOUDHURY *et al.*, 2023; SWARNAKARI *et al.*, 2022), o OR combinado foi muito baixo para implicar em uma associação clara, uma vez que odds ratio < 2 são geralmente considerados evidências de uma associação fraca em estudos observacionais.

Como os sintomas clínicos da deficiência de vitamina B12 variam de anemia moderada a déficits neurodegenerativos graves, o diagnóstico precoce da deficiência vitamínica de B12 é fundamental em pacientes que utilizam os IBPs em longo prazo, uma vez que pode evitar efeitos adversos indesejáveis nos pacientes – sobretudo idosos que são mais suscetíveis. Além disso, é essencial que os futuros estudos acerca da deficiência de vitamina B12 observem em seu diagnóstico laboratorial tanto os níveis de vitamina B12 circulante (vitamina B12 sérica e holoTC) quanto os níveis de marcadores séricos (homocisteína e MMA), uma vez que a vitamina B12 é armazenada no fígado e a sua deficiência leva tempo para se manifestar. A realização de ambos os testes diagnósticos resultará em uma avaliação mais precisa quanto aos possíveis efeitos dos IBPs sobre os níveis de vitamina B12 ao longo do tempo.

Outro ponto a ser considerado é a diminuição dos níveis de ferritina sérica e a deficiência de ferro ocasionada pela administração dos IBPs. Sob esse aspecto, os estudos referenciados apresentaram evidências mais claras de que os IBPs podem reduzir os níveis séricos de ferritina nos indivíduos (DOUWES *et al.*, 2019; VAN VUREN *et al.*, 2022). No estudo randomizado duplo-cego desenvolvido por VAN VUREN *et al.* (2022), os IBPs foram utilizados de maneira efetiva como meio terapêutico para tratar indivíduos com anemia não dependente de transfusão. Como esses indivíduos possuem predisposição de desenvolverem sobrecarga de ferro sistêmica ao longo do tempo, principalmente em quadros de anemia falciforme e talassemia, esse estudo mostrou que os IBPs, em um período de 12 meses de tratamento, conseguiu limitar a carga de ferro em pacientes com anemia hereditária.

Contudo, em indivíduos que não possuem comorbidades associadas ao acúmulo de ferro sistêmico, os IBPs podem estar associados ao déficit de ferro (DOUWES *et al.*, 2019). Nesse sentido, uma das consequências do déficit de ferro e do déficit de vitamina B12 pode ser o desenvolvimento de anemia. Uma meta-análise conduzida por KUNG *et al.* (2021) constatou que pacientes com anemia tiveram um risco quase 1,39 vezes maior de desenvolver comprometimento cognitivo geral (CCG) do que aqueles sem anemia, quadro que gera preocupações aos cuidados de saúde.

Embora os resultados encontrados nas evidências científicas atuais indiquem que o uso crônico dos Inibidores da bomba de prótons (IBPs) pode estar associado ao consequente déficit de vitamina B12 e ferro, a correlação desses dados não prova a causalidade do surgimento de DA. A possível sugestão formulada é que os IBPs podem potencializar o desenvolvimento da Doença de Alzheimer (DA) porque geram efeitos adversos que, de maneira direta ou indireta (ex. Anemia), corroboram com a progressão da doença. Estudos mais específicos relacionados a essas causalidades devem ser desenvolvidos para que essa temática seja mais bem esclarecida.

Considerando a prevalência mundial de anemia e a possível associação entre anemia e o risco de desenvolver comprometimento cognitivo leve (CCL) observado em estudos recentes, a identificação da relação entre DA e outras doenças podem auxiliar na compreensão da complexidade da doença de Alzheimer (DA) e permitir o tratamento de vias desreguladas comuns (KUNG *et al.*, 2021). Sendo assim, estudos mais robustos são necessários para avaliar a possível relação entre a anemia e o desenvolvimento da doença de Alzheimer (DA).

A revisão da literatura apresentada atualmente evidencia como ponto negativo a carência de procedimentos metodológicos bastante adequados para investigações de intervenção dos IBPs, como randomização, cegamento, maior controle de heterogeneidade e necessidade de estudos com maior número amostral. Tais procedimentos reforçam a qualidade da evidência científica disponível. Por meio do escopo de estudos disponível na literatura científica, até o dado momento não foi identificado uma associação significativa entre IBPs e DA. Como o desenvolvimento da doença de Alzheimer (DA) é um problema socioeconômico de grande importância, no qual afeta o convívio social e gera grandes despesas anuais no mundo, é de grande relevância analisar os possíveis causadores ou impulsionadores dessa doença. Ademais, é válido reiterar que essa associação entre IBPs e DA pode mudar após o desenvolvimento de estudos mais robustos por parte da comunidade científica.

Dentre as limitações do estudo, destaca-se a presença de revisões sistemáticas e meta-análises atuais que não possuem RCTs inclusos, divergência na observação de fatores de risco/fatores de confusão e presença de estudos transversais dentro das revisões sistemáticas, o que pode influenciar os resultados observados e criar taxas de risco distorcidas. Dados de estudos prospectivos e mais ainda de RCT bem-executados, por outro lado, apresentariam estimativas mais precisas.

8. CONCLUSÃO

De acordo com a revisão de literatura realizada, não foi encontrada associação estatisticamente significativa ou clinicamente significativa entre o uso dos IBPs e o desenvolvimento da demência de todas as causas conhecidas ou da doença de Alzheimer (DA) especificamente. No geral, a evidência foi classificada como de qualidade muito baixa. Assim, até o presente momento não é possível relacionar o uso de IBPs e DA. A condução de estudos robustos, como ensaios clínicos randomizados (RCTs) bem projetados, é necessária para avaliar e estabelecer as relações diretas de causa e efeito entre o uso de IBP e a doença de Alzheimer (DA).

Por fim, é válido ressaltar a necessidade de mais pesquisas prospectivas e RCTs visando observar as consequências clínicas da deficiência de vitamina B12 e ferro induzida pelos IBPs, bem como o desenvolvimento de estudos que se concentrem no mecanismo biológico presente na associação entre a anemia e o surgimento de comprometimento cognitivo. A identificação precoce das condições de um paciente e o manejo adequado dos pacientes com essas deficiências vitamínicas ou anemia podem contribuir para a prevenção do risco de algum comprometimento cognitivo geral (ICO), como a Doença de Alzheimer (DA).

REFERÊNCIAS

- ALI KHAN, M.; HOWDEN, C. W. The Role of Proton Pump Inhibitors in the Management of Upper Gastrointestinal Disorders. **Gastroenterology & Hepatology**, v. 14, n. 3, p. 169–175, 1 mar. 2018.
- ALTAMURA, S.; MUCKENTHALER, M. U. Iron Toxicity in Diseases of Aging: Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease and Atherosclerosis. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 16, n. 4, p. 879–895, 17 abr. 2009.
- ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2024 Alzheimer's Disease Facts and Figures. **Alzheimer's & Dementia**, v. 20, n. 5, p. 3708–3821, 30 abr. 2024.
- ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL. **World Alzheimer Report 2023 Reducing dementia risk: never too early, never too late**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.alzint.org/u/World-Alzheimer-Report-2023.pdf>>.
- ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL. **World alzheimer report 2024 global changes in attitudes to dementia**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.alzint.org/u/World-Alzheimer-Report-2024.pdf>>.
- ANDREEV, A. et al. The Association Between Anemia of Chronic Inflammation and Alzheimer's Disease and Related Dementias. **Journal of Alzheimer's disease reports**, v. 4, n. 1, p. 379–391, 18 set. 2020.
- ASSOCIATION, American Psychiatric. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5-TR. Porto Alegre: ArtMed, 2023.
- ATTI, A. et al. Anaemia increases the risk of dementia in cognitively intact elderly. **Neurobiology of Aging**, v. 27, n. 2, p. 278–284, fev. 2006.
- BADIOLA, N. et al. The Proton-Pump Inhibitor Lansoprazole Enhances Amyloid Beta Production. **PLoS ONE**, v. 8, n. 3, p. e58837, 8 mar. 2013.
- BAIK, H. W.; RUSSELL, R. M. Vitamin B12 Deficiency In The Elderly. **Annual Review of Nutrition**, v. 19, n. 1, p. 357–377, jul. 1999.
- BANCHER, C. et al. Neuropathological staging of Alzheimer lesions and intellectual status in Alzheimer's and Parkinson's disease patients. **Neuroscience Letters**, v. 162, n. 1-2, p. 179–182, nov. 1993.
- BATEMAN, R. J. et al. Autosomal-dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 3, n. 1, p. 1, 2010..
- BOTTIGLIERI, T. et al. Acute Administration of L-Dopa Induces Changes in Methylation Metabolites, Reduced Protein Phosphatase 2A Methylation, and Hyperphosphorylation of Tau Protein in Mouse Brain. **Journal of Neuroscience**, v. 32, n. 27, p. 9173–9181, 4 jul. 2012.
- BRAAK, H. et al. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. **Acta Neuropathologica**, v. 112, n. 4, p. 389–404, 12 ago. 2006.

CALARGE, C. A. et al. Iron Homeostasis During Risperidone Treatment in Children and Adolescents. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 76, n. 11, p. 1500–1505, 4 ago. 2015.

CAPPELL, J. et al. The Pharmacoeconomics of Cognitive Enhancers in Moderate to Severe Alzheimer's Disease. **CNS Drugs**, v. 24, n. 11, p. 909–927, nov. 2010.

CARDOSO, B.; COMINETTI; COZZOLINO. Importance and management of micronutrient deficiencies in patients with Alzheimer's disease. **Clinical Interventions in Aging**, p. 531, maio 2013.

CARR, C. J.; SHANGRAW, R. F. Nutritional and Pharmaceutical Aspects of Calcium Supplementation. **American Pharmacy**, v. 27, n. 2, p. 49–56, fev. 1987.

CASTELLANA, C. et al. Side effects of long-term use of proton pump inhibitors: practical considerations. **Polish Archives of Internal Medicine**, 13 maio 2021.

CHEN, L.-L. et al. The metal ion hypothesis of Alzheimer's disease and the anti-neuroinflammatory effect of metal chelators. **Bioorganic Chemistry**, v. 131, p. 106301, 1 fev. 2023.

CHENG, F. C. et al. Determination and pharmacokinetic profile of omeprazole in rat blood, brain and bile by microdialysis and high-performance liquid chromatography. **Journal of chromatography. A**, v. 949, n. 1-2, p. 35–42, ago. 2002.

CHONG, E.; ENSOM, M. H. H. Pharmacogenetics of the Proton Pump Inhibitors: A Systematic Review. **Pharmacotherapy**, v. 23, n. 4, p. 460–471, abr. 2003.

CHOUDHURY, A. et al. Vitamin B12 deficiency and use of proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis. **Expert Review of Gastroenterology & Hepatology**, v. 17, n. 5, p. 479–487, 19 abr. 2023.

CRARY, J. F. et al. Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. **Acta Neuropathologica**, v. 128, n. 6, p. 755–766, 1 dez. 2014.

DANEMAN, R.; PRAT, A. The Blood–Brain Barrier. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 7, n. 1, 2015.

DAROCHA-SOUTO, B. et al. Brain Oligomeric β -Amyloid but Not Total Amyloid Plaque Burden Correlates With Neuronal Loss and Astrocyte Inflammatory Response in Amyloid Precursor Protein/Tau Transgenic Mice. **Journal of Neuropathology & Experimental Neurology**, v. 70, n. 5, p. 360–376, maio 2011.

DE SARRO, G. et al. Vertigo/dizziness as a Drugs' adverse reaction. **Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics**, v. 4, n. 5, p. 104, 2013.

DESAI, M. et al. Proton pump inhibitors do not increase the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. **Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus**, v. 33, n. 10, p. doaa041, dez. 2020.

DOUWES, R. M. et al. Chronic Use of Proton-Pump Inhibitors and Iron Status in Renal Transplant Recipients. **Journal of clinical medicine**, v. 8, n. 9, p. 1382, mar. 2019.

DRIMAN, D. K. et al. Omeprazole produces parietal cell hypertrophy and hyperplasia in humans. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 41, n. 10, p. 2039–2047, out. 1996.

EKMAN, L. et al. Toxicological studies on omeprazole. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**. Supplement, v. 108, p. 53–69, 1985.

EUSEBI, L. H. et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. **Gut**, v. 67, n. 3, p. 430–440, 23 fev. 2017.

FALLAHZADEH, M. K.; BORHANI HAGHIGHI, A.; NAMAZI, M. R. Proton pump inhibitors: predisposers to Alzheimer disease? **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 35, n. 2, p. 125–126, 10 set. 2009.

FARINA, C.; GAGLIARDI, S. Selective Inhibition of Osteoclast Vacuolar H⁺-ATPase. **Current Pharmaceutical Design**, v. 8, n. 23, p. 2033–2048, 1 out. 2002.

FAUX, N. G. et al. An anemia of Alzheimer's disease. **Molecular Psychiatry**, v. 19, n. 11, p. 1227–1234, 1 nov. 2014.

FEHSEL, K. Why Is Iron Deficiency/Anemia Linked to Alzheimer's Disease and Its Comorbidities, and How Is It Prevented? **Biomedicines**, v. 11, n. 9, p. 2421–2421, 30 ago. 2023.

FERRER, I. et al. Neuronal Hemoglobin is Reduced in Alzheimer's Disease, Argrophilic Grain Disease, Parkinson's Disease, and Dementia with Lewy Bodies. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 23, n. 3, p. 537–550, 14 fev. 2011.

FORGACS, I.; LOGANAYAGAM, A. Overprescribing proton pump inhibitors. **BMJ**, v. 336, n. 7634, p. 2–3, 3 jan. 2008.

FOSSMARK, R. et al. Serum gastrin and chromogranin A levels in patients with fundic gland polyps caused by long-term proton-pump inhibition. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 43, n. 1, p. 20–24, jan. 2008.

FRATIGLIONI, L. et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. **Neurology**, v. 54, n. 11 Suppl 5, p. S10-15, 2000.

FRISONI, G. B. et al. Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers. **The Lancet Neurology**, v. 16, n. 8, p. 661–676, ago. 2017.

GAUTHIER, S.; et al. World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia. London: Alzheimer's Disease International, 2021.

GISBERT, J. P. et al. Proton pump inhibitors versus H₂ -antagonists: a meta-analysis of their efficacy in treating bleeding peptic ulcer. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 15, n. 7, p. 917–926, 9 jul. 2001.

GLENNER, G. G.; WONG, C. W. Alzheimer's disease and Down's syndrome: Sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 122, n. 3, p. 1131–1135, ago. 1984.

GRAGOSSIAN, A.; BASHIR, K.; FRIEDE, R. **Hypomagnesemia**. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29763179/>>.

GRUNDKE-IQBAL, I. et al. Microtubule-associated protein tau. A component of Alzheimer paired helical filaments. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 261, n. 13, p. 6084–6089, 5 maio 1986.

H, B.; E, B. **Neuropathological Stageing of Alzheimer-related Changes**. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1759558/>>.

HAASTRUP, P. F. et al. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 123, n. 2, p. 114–121, 24 maio 2018.

HARDY, J.; SELKOE, D. J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. **Science (New York, N.Y.)**, v. 297, n. 5580, p. 353–6, 2002.

HERUKKA, S.-K. et al. Recommendations for cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarkers in the diagnostic evaluation of mild cognitive impairment. **Alzheimer's & Dementia**, v. 13, n. 3, p. 285–295, 27 out. 2016.

HUAT, T. J. et al. Metal Toxicity Links to Alzheimer's Disease and Neuroinflammation. **Journal of Molecular Biology**, v. 431, n. 9, p. 1843–1868, abr. 2019.

IAN; CALLAGHAN, J. M. PROTON AND POTASSIUM TRANSPORT BY H⁺/K⁺-ATPases. v. 22, n. 12, p. 952–960, 1 dez. 1995.

ITO, T.; JENSEN, R. T. Association of Long-Term Proton Pump Inhibitor Therapy with Bone Fractures and Effects on Absorption of Calcium, Vitamin B12, Iron, and Magnesium. **Current Gastroenterology Reports**, v. 12, n. 6, p. 448–457, 30 set. 2010.

JACK, C. R. et al. NIA-AA research framework: Toward a biological definition of alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia : the Journal of the Alzheimer's Association**, v. 14, n. 4, p. 535–562, 2018.

JACK, C. R. et al. The Alzheimer's disease neuroimaging initiative (ADNI): MRI methods. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 27, n. 4, p. 685–691, 2008.

JOO, M. K.; PARK, J.-J.; CHUN, H. J. Proton pump inhibitor: The dual role in gastric cancer. **World Journal of Gastroenterology**, v. 25, n. 17, p. 2058–2070, 7 maio 2019.

KAWAHARA, M.; KATO-NEGISHI, M.; TANAKA, K. Cross talk between neurometals and amyloidogenic proteins at the synapse and the pathogenesis of neurodegenerative diseases. **Metallomics**, v. 9, n. 6, p. 619–633, 2017.

KHACHATURIAN, Z. S. Revised criteria for diagnosis of Alzheimer's disease: National Institute on Aging-Alzheimer's Association diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, v. 7, n. 3, p. 253–256, maio 2011.

KHAN, M. A. et al. No Association Linking Short-Term Proton Pump Inhibitor Use to Dementia. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 115, n. 5, p. 671–678, maio 2020.

KHAN, Z. et al. Proton Pump Inhibitors and Cognitive Health: Review on Unraveling the Dementia Connection and Co-morbid Risks. **Current Alzheimer Research**, v. 21, 28 fev. 2024.

KITTANG, E.; AADLAND, E.; SCHJONSBY, H. Effect of omeprazole on the secretion of intrinsic factor, gastric acid and pepsin in man. **Gut**, v. 26, n. 6, p. 594–598, 1 jun. 1985.

KOVACS, G. G. Tauopathies. **Handbook of clinical neurology**, v. 145, p. 355–368, 2017.

KUNG, W.-M. et al. Anemia and the Risk of Cognitive Impairment: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. **Brain Sciences**, v. 11, n. 6, p. 777, 11 jun. 2021.

LANE, C. A.; HARDY, J.; SCHOTT, J. M. Alzheimer's disease. **European Journal of Neurology**, v. 25, n. 1, p. 59–70, 19 out. 2017.

LEE, J.; HYUN, D.-H. The Interplay between Intracellular Iron Homeostasis and Neuroinflammation in Neurodegenerative Diseases. **Antioxidants**, v. 12, n. 4, p. 918–918, 12 abr. 2023.

LI, M. et al. Proton pump inhibitor use and risk of dementia. **Medicine**, v. 98, n. 7, p. e14422, fev. 2019.

LITALIEN, C.; THORNTON, Y.; FAURE, C. Pharmacokinetics of Proton Pump Inhibitors in Children. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 44, n. 5, p. 441–466, 2005.

LONG, J. M.; HOLTZMAN, D. M. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. **Cell**, v. 179, n. 2, p. 312–339, out. 2019.

MA, F. et al. Plasma Homocysteine and Serum Folate and Vitamin B12 Levels in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Case-Control Study. **Nutrients**, v. 9, n. 7, 8 jul. 2017.

MASTERS, C. L. et al. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 82, n. 12, p. 4245–4249, 1 jun. 1985.

MCCOLL, K. E. L. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 104 Suppl 2, p. S5-9, 1 mar. 2009.

MESSORI, A. Bleeding and pneumonia in intensive care patients given ranitidine and sucralfate for prevention of stress ulcer: meta-analysis of randomised controlled. **BMJ**, v. 321, n. 7269, p. 1103–1103, 4 nov. 2000.

MOAYYEDI, P. et al. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. **Gastroenterology**, v. 157, n. 3, p. 682-691.e2, 2019.

MODYANOV, N. N. et al. The family of human Na,K-ATPase genes. ATP1AL1 gene is transcriptionally competent and probably encodes the related ion transport ATPase. **FEBS letters**, v. 278, n. 1, p. 91–4, Summer 1991.

MULLIN, J. M. et al. Proton pump inhibitors: actions and reactions. **Drug Discovery Today**, v. 14, n. 13-14, p. 647–660, jul. 2009.

NAMAZI, M. R.; JOWKAR, F. A succinct review of the general and immunological pharmacologic effects of proton pump inhibitors. **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, v. 33, n. 3, p. 215–7, jun. 2008.

NORTON, S. et al. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. **The Lancet Neurology**, v. 13, n. 8, p. 788–794, ago. 2014.

OLSSON, B. et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Neurology**, v. 15, n. 7, p. 673–684, jun. 2016.

ORTIZ-GUERRERO, G. et al. Proton Pump Inhibitors and Dementia: Physiopathological Mechanisms and Clinical Consequences. **Neural Plasticity**, v. 2018, p. 1–9, 2018.

PATTERSON, C. **World Alzheimer Report 2018**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2018.pdf>>.

PAULA, V. J. R. DE; GUIMARÃES, F. M.; FORLENZA, O. V. The role of TAU protein in the pathophysiology of frontotemporal dementia. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 36, n. 5, p. 197–202, 2009.

PAVLOV, C. S. et al. Neurological disorders in vitamin B12 deficiency. **Terapevticheskii Arkhiv**, v. 91, n. 4, p. 122–129, 16 maio 2019.

PENNINX, B. W. J. H. Vitamin B12 Deficiency and Depression in Physically Disabled Older Women: Epidemiologic Evidence From the Women's Health and Aging Study. **American Journal of Psychiatry**, v. 157, n. 5, p. 715–721, 1 maio 2000.

PETERS, D. G.; CONNOR, J. R.; MEADOWCROFT, M. D. The relationship between iron dyshomeostasis and amyloidogenesis in Alzheimer's disease: Two sides of the same coin. **Neurobiology of Disease**, v. 81, p. 49–65, set. 2015.

POLY, T. N. et al. Proton pump inhibitors and risk of hip fracture: a meta-analysis of observational studies. **Osteoporosis International**, v. 30, n. 1, p. 103–114, 12 dez. 2018.

PONTECORVO, M. J. et al. A multicentre longitudinal study of flortaucipir (18F) in normal ageing, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease dementia. v. 142, n. 6, p. 1723–1735, 1 jun. 2019.

PRICE, J. L. et al. Neuropathology of nondemented aging: Presumptive evidence for preclinical Alzheimer disease. **Neurobiology of Aging**, v. 30, n. 7, p. 1026–1036, jul. 2009.

PRINCE, M. et al. **World Alzheimer Report 2014 Dementia and Risk Reduction AN ANALYSIS OF PROTECTIVE AND MODIFIABLE FACTORS SUPPORTED BY Dr Maëlen Guerchet**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2014.pdf>>.

PROHOVNIK, I. et al. Dissociation of neuropathology from severity of dementia in late-onset Alzheimer disease. **Neurology**, v. 66, n. 1, p. 49–55, 9 jan. 2006.

QUICK, J. D. et al. Lysosomal acidification dysfunction in microglia: an emerging pathogenic mechanism of neuroinflammation and neurodegeneration. **Journal of Neuroinflammation**, v. 20, n. 1, 5 ago. 2023.

RAFIEE, S. et al. Vitamin B12 Inhibits Tau Fibrillization via Binding to Cysteine Residues of Tau. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 8, n. 12, p. 2676–2682, 6 set. 2017.

RAVAGLIA, G. et al. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 82, n. 3, p. 636–643, 1 set. 2005.

REILLY, J. F. et al. Amyloid deposition in the hippocampus and entorhinal cortex: Quantitative analysis of a transgenic mouse model. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 100, n. 8, p. 4837–4842, 15 abr. 2003.

ROBINSON, M. Proton pump inhibitors: update on their role in acid-related gastrointestinal diseases. **International Journal of Clinical Practice**, v. 59, n. 6, p. 709–715, 25 maio 2005.

ROBINSON, M.; HORN, J. Clinical Pharmacology of Proton Pump Inhibitors. **Drugs**, v. 63, n. 24, p. 2739–2754, 2003.

ROCHE, V. F. The Chemically Elegant Proton Pump Inhibitors. **American Journal of Pharmaceutical Education**, v. 70, n. 5, p. 101, set. 2006.

ROJO, L. E. et al. Selective Interaction of Lansoprazole and Astemizole with Tau Polymers: Potential New Clinical Use in Diagnosis of Alzheimer's Disease. v. 19, n. 2, p. 573–589, 1 jan. 2010.

SACHS, G. et al. The Pharmacology of the Gastric Acid Pump: The H⁺,K⁺ ATPase. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 35, n. 1, p. 277–305, abr. 1995.

SACHS, G.; SHIN, J. M.; HOWDEN, C. W. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 23, n. s2, p. 2–8, jun. 2006.

SANTOS, F. A.; RAO, V. S. Fármacos para o Controle da Acidez Gástrica e Protetores da Mucosa. **Sistema Digestório: Integração Básico-Clinica**, p. 645–670, nov. 2016.

SAVARINO, V. et al. Proton pump inhibitors: use and misuse in the clinical setting. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 11, n. 11, p. 1123–1134, 10 out. 2018.

SAVARINO, V. et al. The appropriate use of proton-pump inhibitors. **Minerva Medica**, v. 109, n. 5, out. 2018.

SAVVA, G. M. et al. Age, Neuropathology, and Dementia. **New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 22, p. 2302–2309, 28 maio 2009.

SCHELTENS, P. Alzheimer's disease. **The Lancet**, v. 397, n. 10284, p. 1577–1590, 24 abr. 2021.

SCHILLING, L. P. et al. Diagnóstico da doença de Alzheimer: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 16, p. 25–39, 28 nov. 2022.

SCHNOLL-SUSSMAN, F.; NIEC, R.; KATZ, P. O. Proton Pump Inhibitors. **Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America**, v. 30, n. 2, p. 239–251, abr. 2020.

SCHORER, C. E. Historical essay: Kraepelin's description of Alzheimer's disease. **International journal of aging & human development**, v. 21, n. 3, p. 235–8, 1985.

SHIN, J. M.; CHO, Y. M.; SACHS, G. Chemistry of Covalent Inhibition of the Gastric (H⁺, K⁺)-ATPase by Proton Pump Inhibitors. **Journal of the American Chemical Society**, v. 126, n. 25, p. 7800–7811, jun. 2004.

SHIN, J. M.; MUNSON, K.; SACHS, G. Gastric H⁺,K⁺-ATPase. **Comprehensive Physiology**, v. 1, n. 4, p. 2141–2153, 1 out. 2011.

SHIN, J. M.; SACHS, G. Pharmacology of proton pump inhibitors. **Current Gastroenterology Reports**, v. 10, n. 6, p. 528–534, 25 nov. 2008.

SHIN, J. M.; SACHS, G. Restoration of acid secretion following treatment with proton pump inhibitors. **Gastroenterology**, v. 123, n. 5, p. 1588–1597, nov. 2002.

SMALL, S. A.; DUFF, K. Linking A β and Tau in Late-Onset Alzheimer's Disease: A Dual Pathway Hypothesis. **Neuron**, v. 60, n. 4, p. 534–542, nov. 2008.

SMITH, M. A. et al. Increased Iron and Free Radical Generation in Preclinical Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 19, n. 1, p. 363–372, 6 jan. 2010.

SMITH, M. A. et al. Iron accumulation in Alzheimer disease is a source of redox-generated free radicals. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 94, n. 18, p. 9866–9868, 2 set. 1997.

SONG, Y. Q. et al. Proton pump inhibitor use does not increase dementia and Alzheimer's disease risk: An updated meta-analysis of published studies involving 642305 patients. **PLOS ONE**, v. 14, n. 7, p. e0219213, 2 jul. 2019.

SORIA LOPEZ, J. A.; GONZÁLEZ, H. M.; LÉGER, G. C. Alzheimer's disease. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 167, p. 231–255, 2019.

SRINUTTA, T. et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia. **Medicine**, v. 98, n. 44, p. e17788, nov. 2019.

SWARNAKARI, K. M. et al. The Effects of Proton Pump Inhibitors in Acid Hypersecretion-Induced Vitamin B12 Deficiency: A Systematic Review (2022). **Cureus**, 19 nov. 2022.

THORENS, J. et al. Bacterial overgrowth during treatment with omeprazole compared with cimetidine: a prospective randomised double blind study. **Gut**, v. 39, n. 1, p. 54–59, 1 jul. 1996.

VAEZI, M. F.; YANG, Y.-X.; HOWDEN, C. W. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. **Gastroenterology**, v. 153, n. 1, p. 35–48, jul. 2017.

VAN VUREN, A. et al. Proton pump inhibition for secondary hemochromatosis in hereditary anemia: a phase III placebo-controlled randomized cross-over clinical trial. **American Journal of Hematology**, v. 97, n. 7, p. 924–932, 1 jul. 2022.

WARD, R. M.; KEARNS, G. L. Proton Pump Inhibitors in Pediatrics. **Pediatric Drugs**, v. 15, n. 2, p. 119–131, 20 mar. 2013.

WELAGE, L. S. Overview of pharmacologic agents for acid suppression in critically ill patients. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 62, n. 10_Supplement_2, p. S4–S10, 15 maio 2005.

WILCOCK, G. K. et al. Memantine for Agitation/Aggression and Psychosis in Moderately Severe to Severe Alzheimer's Disease. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 69, n. 3, p. 341–348, 15 mar. 2008.

WILLIAMS, C. Occurrence and significance of gastric colonization during acid-inhibitory therapy. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 15, n. 3, p. 511–521, jun. 2001.

WU, Y.-T. et al. The changing prevalence and incidence of dementia over time — current evidence. **Nature Reviews Neurology**, v. 13, n. 6, p. 327–339, 12 maio 2017.

ZHANG, J. et al. Deferoxamine inhibits iron-uptake stimulated osteoclast differentiation by suppressing electron transport chain and MAPKs signaling. **Toxicology Letters**, v. 313, p. 50–59, 22 jun. 2019.

ZHANG, P. et al. Regular proton pump inhibitor use and incident dementia: population-based cohort study. **BMC Medicine**, v. 20, n. 1, 1 set. 2022.

ZHOU, Z. D.; TAN, E.-K. Iron regulatory protein (IRP)-iron responsive element (IRE) signaling pathway in human neurodegenerative diseases. **Molecular Neurodegeneration**, v. 12, n. 1, 23 out. 2017.

ZINK, D. A. et al. Long-term use of acid suppression started inappropriately during hospitalization. v. 21, n. 10, p. 1203–1209, 1 maio 2005.