



INFORME TÉCNICO

0001/24



OMEPRAZOL E A DOENÇA DE ALZHEIMER

AUTOR**Sophia Cavalari Martins****CENTRO DE INFORMAÇÕES SOBRE MEDICAMENTOS (CIM)****Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG)**E-mail: cimunifal@gmail.com

Instagram: @cim.unifal

Facebook: Cim Unifal-MG

Site: www.unifal-mg.edu.br/cim

Telefone: (35) 99136-0717

Dra. Luciene Alves Moreira Marques

Dr. Ricardo Radighieri Rascado

0001/2024

Omeprazol e a Doença de Alzheimer

- **O omeprazol e seu mecanismo de ação**

O omeprazol é um medicamento inibidor da bomba de prótons (IBP). Os IBPs desempenham uma função importante no estômago, atuando na redução da secreção gástrica. Sendo assim, eles possuem diversas indicações terapêuticas, entre as principais: doença de refluxo gastroesofágico, úlceras gastroduodenais, esôfago de Barrett e síndromes de hipersecreção, como a síndrome de Zollinger-Ellison (WALLMARK, 1986; XAVIER *et al.*, 2018).

O mecanismo de ação dos IBPs consiste na ligação do medicamento de forma irreversível à bomba de prótons, resultando em um bloqueio da produção de ácido pelas células gástricas do estômago. A bomba de prótons trata-se de uma ATPase localizada na membrana das células parietais, que desempenha um papel essencial na geração de ácido gástrico. Essa enzima realiza a transferência de íons hidrogênio para o lúmen estomacal e desloca íons potássio para o meio intracelular. Os IBPs formam ligações covalentes com resíduos de cisteína da ATPase, de forma a bloquear a última etapa da produção de ácido (SCHUBERT, 2017; BRISEBOIS *et al.*, 2018). A restauração da atividade secretora de íons hidrogênio só é possível através da síntese de novas ATPases, o que justifica a elevada eficácia dos IBPs em comparação com outros fármacos que modificam a supressão ácida (NOVOTNY *et al.*, 2019).

- **Doença de Alzheimer: origem e epidemiologia**

A Doença de Alzheimer é um transtorno neurodegenerativo progressivo e fatal que se manifesta por danos cognitivos. O processo cognitivo é essencial para desenvolver habilidades intelectuais e emocionais, como: linguagem, pensamento, memória, raciocínio e capacidade de compreensão (SMITH, 1999; MAJOKA; SCHIMMING, 2021).

A instalação da doença ocorre quando há uma deficiência no processamento de certas proteínas do sistema nervoso central. Surgem fragmentos de proteínas tóxicas e mal cortadas dentro dos neurônios e entre eles. Como resultado dessa toxicidade, uma perda progressiva de neurônios ocorre em determinadas áreas do cérebro, como o

hipocampo e o córtex cerebral, que são essenciais para a memória, a linguagem e o raciocínio, podendo comprometer as atividades da vida diária (BRASIL, [s.d.]).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que existam 35,6 milhões de pessoas com Alzheimer no mundo, sendo que o número tende a dobrar até 2030 e triplicar até 2050 (2014).

A Doença de Alzheimer (DA) é responsável por 70% dos casos de demência do mundo, que é uma síndrome caracterizada pelo declínio geral das habilidades mentais (APOSTOLOVA *et al.*, 2012).

No Brasil, estima-se que haja pelo menos 1,2 milhões de pessoas que possuem DA e não receberam diagnóstico. Isso indica um problema de saúde pública, visto também que ainda não existe uma linha de cuidado específica no Sistema Único de Saúde (SUS) para pessoas com Alzheimer (BRASIL, 2014).

- **Efeitos do omeprazol relacionados à fisiopatologia do Alzheimer**

Os efeitos adversos neurológicos decorrentes do uso prolongado de inibidores da bomba de prótons (IBPs) estão relacionados tanto à sua interação direta com os neurônios após atravessarem a barreira hematoencefálica quanto ao déficit de vitamina B12. Embora os possíveis mecanismos envolvidos na ligação entre IBPs e a fisiopatologia da demência sejam conhecidos, a relação causal ainda não foi totalmente estabelecida. Esses efeitos parecem estar ligados ao aumento dos níveis de β -amiloide (β A) no sistema nervoso central (SNC), tanto por interferência nos mecanismos de degradação dessa proteína quanto por serem apontados como indutores de sua produção. Além disso, o impacto negativo direto dos IBPs na absorção de vitamina B12, resultando em deficiência sérica, pode ser responsável por déficits cognitivos (WELU *et al.*, 2019; ZHANG *et al.*, 2019)

De início, a Doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa crônica que ocasiona declínio cognitivo em indivíduos acima de 65 anos, apresentando como características histológicas a formação extracelular de placas de β -amiloide e a progressiva perda de neurônios (ORTIZ-GUERRERO *et al.*, 2018).

Os IBPs, devido à sua alta lipofilia, conseguem atravessar a barreira hematoencefálica, impactando nos processos metabólicos relacionados à destruição e produção de β A no SNC. Nos lisossomos da micróglia, onde ocorre a última etapa da degradação de β A, a atividade das proteases é sensível ao pH. Os IBPs interferem ao inibir as bombas de ATPase do tipo vacuolar, responsáveis por manter o ambiente ácido

necessário para a degradação eficaz de β A. Esse desequilíbrio contribui para o acúmulo dessa proteína (JAYNES; KUMAR, 2018; CORSONELLO; LATTANZIO, 2019).

Também constata-se que a proteína β A é gerada a partir da clivagem da proteína precursora amiloide (PPA) pela β -secretase. Os IBPs têm a capacidade de intensificar a atividade dessa enzima, resultando no aumento da produção de β A no SNC. Assim, o duplo impacto dos IBPs nos processos de geração e degeneração de β A pode desempenhar um papel crucial na fisiopatologia da DA (CORSONELLO; LATTANZIO, 2019; ORTIZ-GUERRERO *et al.*, 2018)

Ademais, sabe-se que o pH ácido no estômago desempenha um papel crucial na digestão e absorção de vitaminas e minerais. A inibição prolongada da secreção ácida pode potencialmente afetar negativamente a captação desses micronutrientes. A vitamina B12, essencial para a formação de DNA, síntese de eritrócitos e crucial para a formação de mielina a nível neurológico, é principalmente encontrada em produtos de origem animal. A deficiência de vitamina B12, com uma prevalência estimada entre 5% e 40%, é mais provável em idosos, que constituem um grupo particularmente suscetível devido ao envelhecimento (NOVOTNY *et al.*, 2019; MAES *et al.*, 2017).

A vitamina B12, ao chegar ao estômago, ligada às proteínas dos alimentos, é liberada graças à acidez gástrica, ligando-se ao fator intrínseco produzido pelas células parietais gástricas e, posteriormente, sendo absorvida no íleo terminal. Os inibidores da bomba de prótons, ao interferirem na acidez gástrica, podem comprometer os níveis séricos de vitamina B12. Adicionado a isso, a inibição da acidez gástrica resulta em um aumento do pH no intestino delgado, favorecendo o crescimento bacteriano excessivo, o que prejudica ainda mais a absorção de cobalamina no íleo (MAES *et al.*, 2017).

Embora vários estudos apontem para a relação entre o uso de IBPs e a deficiência de vitamina B12, a evidência atual ainda não é totalmente conclusiva. A associação foi observada em estudos de curto prazo, mas os resultados de estudos de longo prazo não são definitivos (JAYNES; KUMAR, 2018; EUSEBI *et al.*, 2017). Apesar da falta de ensaios clínicos randomizados para confirmar a relação causal, uma meta-análise revelou um risco aproximado de 80% na associação entre a deficiência de B12 e terapias de supressão ácida, considerando também os antagonistas dos receptores H2 (MAES *et al.*, 2017).

- **Considerações finais**

Por fim, a prescrição inadequada e o uso excessivo de inibidores da bomba de prótons (IBPs) são problemas comuns, especialmente entre a população idosa. Mesmo que sejam recomendados para condições médicas prevalentes, estima-se que entre 25% e 70% das prescrições carecem de justificativa clara e embasamento científico suficiente. Além disso, o uso de IBPs por períodos de tempo mais longos do que o necessário e a facilidade com que podem ser adquiridos sem a necessidade de uma receita médica são fatores que contribuem para o uso indevido desses medicamentos (JAYNES; KUMAR, 2018; CORSONELLO; LATTANZIO, 2019).

Também vale ressaltar que a relação causal entre o uso crônico de IBPs, como o omeprazol, e a fisiopatologia da demência, como o Alzheimer, ainda não foi totalmente determinada. Mas apesar do exposto, é sempre importante estabelecer um uso racional de medicamentos (WELU *et al.*, 2019).

Referências:

APOSTOLOVA, L. G. *et al.* Dementias. In: DAROFF, R. B.; BRADLEY W. G. **Bradley's Neurology in Clinical Practice**. 6. ed. Filadélfia: Elsevier, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Doença de Alzheimer**. Brasília, s.d.. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/alzheimer#:~:text=A%20doen%C3%A7a%20de%20Alzheimer%20>. Acesso em: 2 jan. 2024.

BRASIL. Nações Unidas Brasil. **Alzheimer**: mais de 35 milhões de pessoas sofrem com demência, número que triplicará até 2050, diz ONU. Brasília, 2014. Disponível em: <https://brasil.un.org/pt-br/67632-alzheimer-mais-de-35-milh%C3%B5es-de-pessoas-sofrem-com-dem%C3%A7a-n%C3%BAmero-que-triplicar%C3%A1-at%C3%A9-2050#:~:text=A%20doen%C3%A7a%20de%20Alzheimer%20%C3%A9>. Acesso em: 3 jan. 2024.

BRISEBOIS, S. *et al.* **Proton Pump Inhibitors**: Review of Reported Risks and Controversies. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, v. 3, n. 6, p. 457-462, 2018.

CORSONELLO, A.; LATTANZIO, F. **Cardiovascular and non-cardiovascular concerns with proton pump inhibitors**: Are they safe? *Trends in Cardiovascular Medicine*, v. 29, n. 6, p. 353-360, 2019.

EUSEBI, L. H. *et al.* **Proton pump inhibitors**: Risks of long-term use. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 32, n. 7, p. 1295-1302, 2017.

JAYNES, M.; KUMAR, A. B. **The risks of long-term use of proton pump inhibitors**: a critical review. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, v. 10, 2018.

MAES, M. L. *et al.* **Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults**: a review of the evidence. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, v. 8, n. 9, p. 273-297, 2017.

MAJOKA, M. A.; SCHIMMING, C. **Effect of Social Determinants of Health on Cognition and Risk of Alzheimer Disease and Related Dementias**. *Clinical Therapeutics*, v. 43, n. 6, 2021.

NOVOTNY, M. *et al.* **PPI Long Term Use: Risk of Neurological Adverse Events?** *Frontiers in Neurology*, v. 9, 2019.

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

SCHUBERT, M. L. **Physiologic, Pathophysiologic, and Pharmacologic Regulation of Gastric Acid Secretion**. *Current Opinion in Gastroenterology*, v. 33, n. 6, p. 430-438, 2017.

SMITH, M. A. C. **Doença de Alzheimer**. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 21, n. 2, p. 3-7, 1999.

WALLMARK, B. **Mechanism of Action of Omeprazole**. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, v. 21, p. 11-16, 1986.

WELU, J. *et al.* **Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Dementia in the Veteran Population**. *Federal Practitioner*, v. 36, n. 4, p. S27-S31, 2019.

XAVIER, S. *et al.* **Proton Pump Inhibitors: Are They a Real Threat to the Patient?** *GE - Portuguese Journal of Gastroenterology*, v. 25, n. 5, p. 243-252, 2018.

ZHANG, Y. *et al.* **Proton pump inhibitors use and dementia risk: a meta-analysis of cohort studies**. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 76, n. 2, p. 139-147, 2019.