

CORRELAÇÃO ENTRE DOENÇA DE ALZHEIMER E O USO INADEQUADO DE INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS

Renata Maria Vieira Nogueira ¹

Antonio Carlos Vital Júnior ²

Valeska Silva Lucena ³

Narlize Silva Lira Cavalcante ⁴

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer ocorre de um processo patológico neurodegenerativo, que apresenta uma sintomática evidente caracterizada principalmente pela disfunção cognitiva e perdas sinápticas, oriundas de uma segregação de proteínas β amiloide bem como a fosforilação da proteína TAU. Comumente acomete indivíduos com idade maior que 60 anos, o que gera um impacto pessoal, financeiro, social, emocional na vida do paciente, como também acarreta em efeitos não satisfatórios para o governo devido o alto custo do tratamento. (RESTA et al., 2019). Mesmo com a dificuldade da passagem de substâncias pela barreira hematoencefálica devido a sua constituição histológica, estudos mostram que os inibidores da bomba de prótons apresentam essa capacidade, promovendo problemas a nível de sistema nervoso central. (ORTIZ-GUERRERO et al., 2018).

Os inibidores da bomba de prótons constituem uma das classes de medicamentos mais recomendadas, utilizados para tratamento de patologias gástricas com atuação principal na redução da acidez proveniente do suco gástrico (BARROSO et al., 2018). Tem como mecanismo de ação a inibição da enzima H⁺/K⁺ ATPase, impedindo a liberação e fluxo do ácido gástrico reduzindo a acidez não somente da região estomacal, como também influenciando na redução da acidez das proteases lisossômicas responsáveis pelo processo digestivo das proteínas β amiloide quando presentes em excesso (SOUSA et al., 2017).

É de grande relevância a abordagem dessa temática pois os inibidores da bomba de prótons são os medicamentos mais prescritos para problemas gástricos, o que torna seu uso indiscriminado e na maioria das vezes inapropriados para alguns casos, gerando déficits na vitamina B12 – que tem como um das principais funções a manutenção da função cognitiva – e consequentemente contribuindo para o aumento do número de casos da Doença de Alzheimer (XAVIER et al. 2017).

Podemos assim observar a grande relação entre os inibidores da bomba de prótons com a Doença de Alzheimer, onde nota-se a corroboração do mecanismo de ação destes medicamentos em regiões cerebrais pertinentes ao desenvolvimento característico histopatológico desta patologia (BARROSO et al., 2018).

Sendo assim, objetivou-se correlacionar o uso de inibidores da bomba de prótons com a Doença de Alzheimer demonstrando esses fármaco como um dos motivos precursores desta patologia, e os resultados não satisfatórios do uso prolongado destes medicamentos.

¹ Graduanda do curso de Farmácia da Faculdade Rebouças de Campina Grande – FRCG, renatavogueira2@gmail.com;

² Mestrando em Biologia Parasitária da Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN, ac.vitaljunior@outlook.com

³ Professora co-orientadora: Doutora Faculdade Rebouças de Campina Grande - FRCG, valeslasl@hotmail.com;

⁴ Professora orientadora: Doutora Faculdade Rebouças de Campina Grande - FRCG, narlize@gmail.com;

METODOLOGIA

Refere-se a uma análise qualitativa, descritiva, utilizando como critérios de inclusão estudos sobre a relação entre os Inibidores da Bomba de Prótons e o desenvolvimento da Doença de Alzheimer, a partir de artigos publicados em Google Acadêmico, dentre uma das bases de dados PubMed, por meio da combinação de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Doença de Alzheimer”, “farmacologia” e “inibidores da bomba de prótons”. Introduziu-se artigos em português, inglês e espanhol, do período de 2017 a 2019. Foram definidos como critérios de exclusão, artigos com linhagem de pesquisa imprecisa por não apresentarem conteúdo semelhante e necessário para o objetivo do estudo.

DESENVOLVIMENTO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma patologia de caráter crônico considerada grave, que dura em média de quatro a oito anos, porém alguns pacientes que sobrevivem excedem esse tempo para cerca de vinte anos após a descoberta da doença. Esse distúrbio é um processo neurodegenerativo que inicialmente compromete as regiões do hipocampo e do córtex entorrinal (GUARINO et al., 2019). Estudos histopatológicos tipificam a presença de segregações neurofibrilares decorrentes da fosforilação da proteína TAU, bem como placas oriundas de uma retenção da proteína β -amiloide nos espaços intracelulares, onde como consequências acarretam em retardos sinápticos resultando em perdas de memória e disfunções na cognição do idoso (MILITÃO et al., 2017). Apresenta poucas formas de tratamento devido a falhas farmacocinéticas como também dificuldade de passagem de fármacos pela barreira hematoencefálica (KARTHIVASHAN et al., 2018).

Os inibidores da Bomba de Prótons (IBPs) fazem parte de uma das classes de medicamentos mais utilizados para tratamento de problemas gástricos, gerando impacto positivo na redução da acidez produzida pelo estômago, como também atua de forma preventiva nas lesões provocadas pelo uso excessivo de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). A duração da efetividade desses medicamentos está relacionada com a sua capacidade de absorção no local de ação desejada. (BARROSO et al., 2018).

Esta classe de medicamentos, que tem como um dos principais exemplares o Omeprazol, reduz a acidez gástrica através do processo inibitório da enzima H^+/K^+ ATPase, executora da via de secreção de ácido clorídrico. Esta enzima encontra-se localizada nas células parietais do estômago (SOUSA et al., 2017).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mundialmente tem se observado um crescente número de idosos, potencializando o surgimento de casos patológicos crônicos referentes a esta fase, na qual destaca-se o problema de demência, onde estima-se que os dados atualmente catalogados de caso de Doença de Alzheimer aumentem exorbitantemente com o passar dos anos. É um processo multifatorial, porém alguns casos em específico estão sendo propostos como precursores da doença, que é o caso do uso inapropriado e excessivo dos inibidores da bomba de prótons (IBPs), (GÓMEZ et al., 2019). Mecanismos tem indiciado a relação e associação do uso de IBPs com o aumento de casos de DA, destacando a deficiência de vitamina B12, relevante para a proteção do sistema nervoso central, bem como o aumento significativo da agregação neurofibrilar e da proteína β amiloide (XAVIER et al., 2017).

As bombas de prótons presentes fisiologicamente no organismo executam relevantes funções no sistema nervoso central, possuindo genes expressos da enzima $H^+ / K^+ -ATPase$ no cérebro, que contribuem para um equilíbrio ácido-base e potássico como também

favorecem a preservação dentro das vesículas sinápticas de seus neurotransmissores, porém tem visto uma desordem homeostática na produção dessa enzima devido o uso dos IBPs (ORTIZ-GUERRERO et al., 2018). Nota-se a capacidade evidente desses medicamentos passarem pela barreira hematoencefálica, gerando não só uma inibição enzimática local do estômago, mas também no cérebro, onde as proteases lisossômicas passam a ter sua atividade danificada pois necessitam de um pH ácido para a realização fagocitária e digestiva da β amiloide, provocando assim um acúmulo desta proteína no local (SOUSA et al., 2017).

A partir do uso duradouro desses medicamentos, a secreção do ácido gástrico apresenta uma redução, conseqüentemente diminuindo também a liberação da proteína na ligação com a vitamina B12, importante na manutenção da função cognitiva, dificultando na absorção da mesma. A atenuação desta vitamina também é decorrente do aumento do pH intestinal, ampliação esta resultante da não secreção do ácido gástrico, onde ocorrerá um aumento bacteriano no local e, com isso, um processo competitivo pela absorção de vitamina B12 torna-se recorrente (MIN LI et al., 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com a temática abordada em questão, conclui-se que a Doença de Alzheimer apresenta casos crescentes, onde diversos fatores estão associados ao desenvolvimento dessa patologia no organismo. Mesmo com a dificuldade da passagem de substâncias pela barreira hematoencefálica, existem alguns fármacos que conseguem permear essa estrutura e provocar problemas, dentre os quais notou-se uma evidente influência dos medicamentos inibidores da bomba de prótons. Esse efeito é decorrente devido sua ação se estender a outras regiões além da desejada, que é o adentramento no sistema nervoso central, provocando disfunções na atividade enzimática. Essa proatividade da enzima é de grande contribuição para a manutenção de um satisfatório funcionamento fagocitário de proteínas em excesso presente no cérebro como a β amiloide.

Foi visto também que há uma deficiência na absorção da vitamina B12 devido a redução da liberação da proteína que liga-se a esta vitamina, decorrente da redução da secreção do suco gástrico proveniente da ação do medicamento.

Com isto, torna-se significativo a realização de estudos mais aprofundados sobre o caso para que haja uma maior especificidade sobre os reais motivos dos inibidores da bomba de prótons serem um dos grandes responsáveis no desenvolvimento da Doença de Alzheimer, para que assim novos estudos farmacológicos propiciem uma melhor especificidade quanto ao mecanismo de ação destes medicamentos.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Inibidores da Bomba de Prótons. Barreira hematoencefálica.

REFERÊNCIAS

- BARROSO, Cristina Ribeiro Dias et al. Relação entre o uso de inibidores de bomba de prótons e o desenvolvimento de demência senil: uma revisão de literatura. **Cadernos UniFOA**, v. 13, n. 37, p. 136-146, 2018.
- DE OLIVEIRA MILITÃO, Andréia; BARROS, Angela Maria Sales. DOENÇA DE ALZHEIMER: GENÉTICA E NOVOS AVANÇOS. **Revista Temas em Saúde**. ISSN 2447-2131. 2017

DI RESTA, Chiara; FERRARI, maurizio. New molecular approaches to Alzheimer's disease. *Clinical Biochemistry*. 2019 Apr 21. DOI: 10.1016

GÓMEZ, camilo; MIGUEL, Gérman et al. Associação entre o uso de inibidores da bomba de prótons e o comprometimento cognitivo em idosos. *Universitas Médica*, 2019

GUARINO, ângela; FAVIERI, francesca; et al. Executive Functions in Alzheimer Disease: A Systematic Review. **Journal Frontiers in Aging Neurosciense**. Janeiro, 2019

KARTHIVASHAN, Govindarajan et al. Therapeutic strategies and nano-drug delivery applications in management of ageing Alzheimer's disease. **Drug delivery**, v. 25, n. 1, p. 307-320, 2018

MIN, Li, ZHENG, Luo, et al. Proton pump inhibitor use and risk of dementia. **Journal Medicine**. doi: 10.1097. 2019

ORTIZ-GUERRERO, Gloria et al. Proton pump inhibitors and dementia: Physiopathological mechanisms and clinical consequences. **Neural plasticity**, v. 2018, 2018.

SOUSA, A. C. ; VERAS, L. B. S. et al. Inibidores da Bomba de Prótons – Indicativos de potencial neurodegenerativo. **Revista Interdisciplinar de Ciências Médicas**. ISSN: 2594-522X. Teresina, PI. 2017

XAVIER, Sofia; MAGALHÃES, Joana; COTTER, José. Proton pump inhibitors: are they a real threat to the patient?. **GE-Portuguese Journal of Gastroenterology**, 2018.