

CORRELAÇÃO ENTRE O USO CRÔNICO DE INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS E A REDUÇÃO DA ABSORÇÃO DE VITAMINA B12

Ana Beatriz Alves Lima¹;

Centro Universitário Santa Maria (UNIFSM), Cajazeiras, PB.

<http://lattes.cnpq.br/6141159071067394>

Ana Carolina Linard Carneiro²;

Centro Universitário Santa Maria (UNIFSM), Cajazeiras, PB.

<http://lattes.cnpq.br/5974318152112061>

Ana Emília Santos de Queiroz³;

Centro Universitário Santa Maria (UNIFSM), Cajazeiras, PB.

<https://lattes.cnpq.br/5066393935284272>

Anna Karolyna Carvalho Vilarouca de Freitas⁴;

Centro Universitário Santa Maria (UNIFSM), Cajazeiras, PB.

<http://lattes.cnpq.br/2279845884964145>

Anaylle Vieira Lacerda de Oliveira⁵;

Centro Universitário Santa Maria (UNIFSM), Cajazeiras, PB.

<https://lattes.cnpq.br/8872420101174595>

Gabriele Kelly Bezerra Bessa⁶;

Centro Universitário Santa Maria (UNIFSM), Cajazeiras, PB.

Maria Clécia Dantas de Freitas⁷;

Centro Universitário Santa Maria (UNIFSM), Cajazeiras, PB.

<https://lattes.cnpq.br/4558630925134391>

Maria Luiza de Lima Vale⁸;

Centro Universitário Santa Maria (UNIFSM), Cajazeiras, PB.

<https://lattes.cnpq.br/5803707786490592>

Maria Luysa Cartaxo Gonçalves⁹;

Centro Universitário Santa Maria (UNIFSM), Cajazeiras, PB.

<https://lattes.cnpq.br/4106657552128365>

Marina Gomes de Carvalho¹⁰;

Centro Universitário Santa Maria (UNIFSM), Cajazeiras, PB.

<http://lattes.cnpq.br/1491762819639608>

Milleny Vitória Nunes de Araújo¹¹;

Centro Universitário Santa Maria (UNIFSM), Cajazeiras, PB.

<http://lattes.cnpq.br/1735642514999225>

Mirella Soares da Silva¹².

Centro Universitário Santa Maria (UNIFSM), Cajazeiras, PB.

<https://lattes.cnpq.br/4976148146657930>

RESUMO: O uso prolongado e excessivo de IBPs está amplamente associado à diminuição da absorção de vitamina B12, um composto de extrema importância para o adequado funcionamento metabólico, bem como para o desenvolvimento das hemácias, sendo, portanto, sua deficiência grandemente maléfica à saúde. Objetivou-se avaliar estudos acerca dessa correlação publicados no período de 2017 a 2024 através de uma seleção de trabalhos indexados nas bases de dados da National Library of Medicine (PUBMED) e da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os resultados apontam para potenciais efeitos colaterais da ação dessa classe medicamentosa atrelados ao seu uso crônico e em altas doses. Tais efeitos advêm, essencialmente, do aumento do pH gástrico e da diminuição da atividade das células parietais. Desse modo, ações para melhor controle do uso desses fármacos devem ser estudadas e instituídas a fim de modificar esse cenário danoso.

PALAVRAS-CHAVE: Inibidores de Bomba de Prótons. Vitamina B12. Deficiência.

CORRELATION BETWEEN CHRONIC USE OF PROTON PUMP INHIBITORS AND REDUCED VITAMIN B12 ABSORPTION

ABSTRACT: Prolonged and excessive use of PPIs is widely associated with decreased absorption of vitamin B12, a compound of extreme importance for proper metabolic function, as well as for the development of red blood cells, and therefore its deficiency is greatly harmful to health. The objective of this study was to evaluate studies on this correlation published between 2017 and 2024 through a selection of studies indexed in the databases of the National Library of Medicine (PUBMED) and the Virtual Health Library (VHL). The results point to potential side effects of the action of this class of drugs linked to their chronic use and in high doses. Such effects arise essentially from the increase in gastric pH and the decrease in the activity of parietal cells. Thus, actions to better control the use of these drugs should be studied and instituted in order to modify this harmful scenario.

KEYWORDS: Proton Pump Inhibitors. Vitamin B 12. Deficiency.

INTRODUÇÃO

Vitamina B12 designa um grupo de compostos conhecidos como cobalaminas, que têm uma estrutura central de corrina com cobalto, similar à porfirina. Além de seus efeitos conhecidos na formação e maturação dos glóbulos vermelhos, a vitamina B12 também é crucial para diversas funções metabólicas que afetam tanto o sistema nervoso central quanto o periférico (Streck; Martins; Carvalho-Silva, 2017). É sintetizada por microrganismos e encontrada em alimentos fermentados por bactérias ou em tecidos de animais que a acumulam na microbiota intestinal, com dieta rica em cobalto (Maia; Silva; Passos, 2019).

A necessidade diária mínima de vitamina B12 para pessoas com mais de 14 anos é de 2,4 µg por dia, com uma absorção necessária de 1 µg/dia. Essa quantidade é suprida por uma dieta mista normal, que contém entre 5 e 30 µg deste nutriente, dos quais 1 a 5 µg são absorvidos (Viana et al., 2022). Os sinais e sintomas clínicos da deficiência da vitamina B12 incluem anemia megaloblástica, parestesias, neuropatia e sintomas psiquiátricos, como irritabilidade, demência, depressão ou psicose (Cabarkapa et al., 2007).

O ácido gástrico é reconhecido há décadas como um componente essencial para o funcionamento normal do trato gastrointestinal superior, desempenhando um papel importante na digestão de proteínas e na absorção de cálcio e ferro, além de oferecer proteção parcial contra infecções bacterianas (Olbe; Carlsson; Lindberg, 2003).

Em condições como dispepsia, doença ulcerosa péptica, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), esôfago de Barrett e síndrome de Zollinger-Ellison, associadas à produção excessiva de ácido gástrico, são amplamente utilizados IBP's (Inibidores da Bomba de Prótons) como forma de tratamento. Exemplos comuns desses medicamentos incluem esomeprazol, lansoprazol e omeprazol (Miller, 2018). Dado que essa classe medicamentosa foi considerada por um longo período como isenta de efeitos colaterais, é comum que sejam prescritos em quantidades excessivas, frequentemente em doses superiores e por períodos mais prolongados do que o recomendado (Cavalcante; Augusto; Kubrusly, 2023).

A acidez estomacal é fundamental para clivar a vitamina B12 das proteínas alimentares ingeridas, permitindo que esta se apresente em uma forma passível de ser assimilada. O ácido gástrico é gerado pelas mesmas células responsáveis pela produção do fator intrínseco, que por sua vez é indispensável para a absorção da vitamina B12 no intestino. Dessa forma, o uso de IBP's, que inibem a produção de ácido gástrico, pode comprometer a absorção adequada da vitamina B12, resultando em sua potencial deficiência (Lam et al., 2013).

Diante disso, este estudo é justificável pela importância da absorção adequada da vitamina B12, relacionada tanto aos benefícios associados à sua presença quanto aos prejuízos advindos de sua deficiência.

OBJETIVO

Analisar os efeitos adversos do uso crônico de Inibidores de Bomba de Prótons, especialmente sua correlação com a redução da vitamina B12 sérica.

METODOLOGIA

O presente estudo é uma revisão integrativa de literatura de natureza básica, com viés qualitativo e explicativo, reunindo a síntese de estudos mais relevantes para o título proposto. Trata-se de uma pesquisa bibliográfica, realizada no mês de agosto de 2024, através de uma seleção de trabalhos indexados nas bases de dados da National Library of Medicine (PUBMED) e da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Quanto aos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS), foram utilizados: “Proton Pump Inhibitors” e “Vitamin B 12 Deficiency”. O operador booleano “AND” foi usado para cruzamento entre os termos.

Foram considerados elegíveis artigos completos disponíveis nas bases de dados supracitadas. Inicialmente, foram encontrados 23 trabalhos no PUBMED e 61 trabalhos na BVS, totalizando 84 trabalhos. Os critérios de inclusão foram artigos publicados no período de 2017 a 2024, na língua portuguesa, inglesa e espanhola, gratuitos, estudos de coorte retrospectivos, prospectivos, transversais e comparativos, além de publicações que corroborem com objetivo deste estudo. Já quanto aos critérios de exclusão, foram desconsiderados teses, monografias, relatos de caso, textos incompletos e trabalhos que não contemplassem a temática. Assim, restaram 20 artigos para avaliação. Após análise dos títulos e leitura dos trabalhos, foram excluídos 7 manuscritos que divergiam da temática proposta e 5 manuscritos duplicados pelo título. Por fim, foram selecionados 8 artigos para o desenvolvimento deste estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

É notória a disponibilidade da venda livre de IBPs sem receita, aumentando ainda mais seu uso. Apesar dos IBPs serem amplamente seguros e eficazes quanto ao tratamento da doença do refluxo gastroesofágico e da úlcera péptica (Dinesh et al., 2023), estão sendo cada vez mais usados com indicações menos claras. Portanto, os potenciais efeitos colaterais do uso contínuo dessa classe medicamentosa são postos em ênfase, como hipergastrinemia, má absorção de nutrientes, infecções e aumento das interações medicamentosas (Ito et al., 2024).

O uso crônico de IBPs relaciona-se com a manifestação e combinação de efeitos aditivos dos medicamentos, referentes à absorção da vitamina B12 e comorbidades relacionadas à polifarmácia. Dessa maneira, já que os IBPs são agentes redutores de ácido, utilizados para tratar distúrbios gastrointestinais relacionados à acidez, o uso prolongado pode levar à má absorção de vitamina B12 devido à diminuição da secreção de ácido gástrico no estômago (Dinesh et al., 2023). Assim, os diferentes métodos de avaliação, a

alta ingestão de álcool por parte dos pacientes e a falta de informações sobre a dose, como também a longa duração do uso dos medicamentos, influenciam na heterogeneidade dos resultados de pesquisas atribuídas à deficiência de vitamina B12, devido à disfunção do ácido gástrico e do receptor das células ileais (Porter et al., 2021).

É importante a análise de várias condições patológicas associadas à utilização de inibidores da bomba de prótons que interferem no funcionamento normal da mucosa gástrica. A alta prevalência em todo o mundo de pacientes portadores de *Helicobacter pylori* implica na observação de lesões inflamatórias que levam à apoptose das glândulas gástricas ou na alteração de funções específicas, comprometendo o funcionamento dessas células especializadas (Ito et al., 2024). Ademais, em contraste com a possível inibição funcional do ácido gástrico no envolvimento do corpo com a bactéria, a infecção pode levar a danos irreversíveis da mucosa gástrica levando à hipocloridria e à secreção concomitantemente prejudicada do fator intrínseco. Isso, ao longo do tempo, pode resultar em deficiência subclínica de vitamina B12 (Carabotti et al., 2021).

A vitamina B12 é uma vitamina hidrossolúvel, essencial para a função neurológica, produção de glóbulos vermelhos e síntese de DNA. Sendo fundamental importância conhecer sua etiologia, manifestação clínica, diagnóstico e tratamento. Além do uso contínuo de IBP, tem-se também uma preocupação com outros fatores de risco para deficiência da vitamina B12, destacando-se o uso de metformina por mais de 4 meses, a idade aumentada e dietas veganas. Compreende-se que um maior controle em relação aos fatores de risco e uma boa triagem podem diminuir complicações (Langan et al., 2017).

Os principais mecanismos que promovem a pouca absorção de cobalamina relacionada aos IBPs são a elevação do pH estomacal e a redução da atividade das células parietais. Com relação ao primeiro mecanismo, o meio básico no estômago provoca alterações na extração da vitamina B12 das proteínas alimentares e altera, concomitantemente, a microbiota do intestino, gerando o crescimento de bactérias intestinais que vão consumir cobalamina. Já o segundo mecanismo vai minimizar a secreção do fator intrínseco, que é uma proteína essencial para que ocorra a absorção do micronutriente supracitado (Ordoñez; Granados; Marín, 2022).

Pacientes que fizeram uso de IBPs por menos de três anos não tiveram alterações perceptíveis nos níveis séricos de cobalamina, fato que evidencia que o fator de tempo de uso pode ser o mais relevante na diminuição dos níveis de vitamina B12 quando comparado a outros parâmetros (Mindiola et al., 2017). Já o uso de IBPs por cerca de 3 anos em pacientes com doenças gastrointestinais reduziu a absorção de vitamina B12 em até 27,8%, o que é evidentemente preocupante e deve ser melhor pesquisando, a fim de prevenir essa má absorção devido ao consumo crônico dessas medicações (Ordoñez; Granados; Marín, 2022).

A liberação de vitamina B12 das proteínas alimentares é prejudicada pela falta de ácido gástrico, reduzindo a absorção no íleo e os níveis circulantes da vitamina B12 a partir do uso

prolongado de medicamentos que suprimem o ácido gástrico. Idosos são mais propensos a deficiência, devido a fatores como atrofia gástrica, relacionada a idade e o uso inadequado de IBPs ou bloqueadores H2. Entretanto, não existem diferenças significativas nos níveis de vitamina B12 entre as diferentes classes de drogas medicamentosas, como omeprazol, pantoprazol e ranitidina. Assim, se faz necessário o uso racional desses medicamentos, bem como o monitoramento e a suplementação de vitamina B12 em pacientes que utilizam essas medicações a longo prazo (Damodharan et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dessa perspectiva, através do presente trabalho, nota-se uma nítida correlação entre o uso de IBPs e a redução da absorção intestinal da cobalamina. Tal correspondência é observada, sobretudo, quando o uso de tais medicamentos é realizado de forma prolongada, principalmente com intervalos maiores do que três anos, e com o avançar da idade. Fatores como a livre comercialização e uso indiscriminado dos IBPs são contribuintes expressivos desse cenário. Dessa forma, além da correção desse panorama através de um melhor controle de uso de tal classe medicamentosa, medidas como o monitoramento dos níveis séricos de B12 em pacientes que fazem seu uso, assim como uma suplementação oportuna de tal micronutriente, podem ser importantes aliados no processo de diminuição e de reversão dos danos provenientes dessa consequência negativa atrelada aos IBPs.

REFERÊNCIAS

CABARKAPA, Velibor; STOLIC, Zoran; SERAVICA, Radmila; ILINCIC, Branislava; FILIPOVIC, Ana. The Importance of Holotranscobalamin Measurement. **Journal Of Medical Biochemistry**, [S.L.], v. 26, n. 3, p. 227-230, 1 jan. 2007. Centre for Evaluation in Education and Science (CEON/CEES). <http://dx.doi.org/10.2478/v10011-007-0027-3>.

CARABOTTI, Marilia; ANNIBALE, Bruno; LAHNER, Edith. Common Pitfalls in the Management of Patients with Micronutrient Deficiency: keep in mind the stomach. **Nutrients**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 208-226, 13 jan. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu13010208>.

CAVALCANTE, Rafaelle Marques; AUGUSTO, Kristopherson Lustosa; KUBRUSLY, Marcos. Tecnologia da informação para redução do uso irracional de inibidores da Bomba de Prótons–Revisão narrativa. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 2, p. e7512239815-e7512239815, 2023.

DAMODHARAN, Srinivasan; RAJ, Gerard Marshall; SAKTHIBALAN, M; DAKSHINAMOORTHY, Karthikeyan; MURALISWARAN, P. Effect of long-term acid suppression therapy with proton pump inhibitors or H2 receptor blockers on serum vitamin B12 levels in elderly population. **Irish Journal Of Medical Science (1971 -)**, [S.L.], v. 190, n. 3, p. 1213-1217, 21 out. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11845-020-02399-w>.

DINESH, Deepika; LEE, Jong Soo; SCOTT, Tammy M.; TUCKER, Katherine L.; PALACIOS, Natalia. Association between Acid-Lowering Agents, Metformin, and Vitamin B12 among Boston-Area Puerto Ricans. **The Journal Of Nutrition**, [S.L.], v. 153, n. 8, p. 2380-2388, ago. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjnut.2023.05.031>.

ITO, T.; RAMOS-ALVAREZ, I.; JENSEN, R.T. Long-Term Proton Pump Inhibitor–Acid Suppressive Treatment Can Cause Vitamin B12 Deficiency in Zollinger–Ellison Syndrome (ZES) Patients. **Int. J. Mol. Sci.** 2024, 25, 7286. <https://doi.org/10.3390/ijms25137286>.

LAM, Jameson R.; SCHNEIDER, Jennifer L.; ZHAO, Wei; CORLEY, Douglas A. Proton Pump Inhibitor and Histamine 2 Receptor Antagonist Use and Vitamin B12 Deficiency. **Jama**, [S.L.], v. 310, n. 22, p. 2435, 11 dez. 2013. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.280490>.

LANGAN, Robert C. Deficiência de vitamina B12: reconhecimento e tratamento. **American Family Physician**, [s. l.], v. 6, n. 96, p. 384-389, set. 2017.

MAIA, Yara Lúcia Marques; SILVA, Michele Gomes da; PASSOS, Xisto Sena. Vitamina B12 (cobalamina): Aspectos clínicos de sua deficiência. **Referências em Saúde do Centro Universitário Estácio de Goiás**, [S. l.], v. 2, n. 02, p. 147–152, 2019. Disponível em: <https://estacio.periodicoscientificos.com.br/index.php/rrsfesgo/article/view/239>. Acesso em: 1 set. 2024.

MILLER, Joshua W. Proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists, metformin, and vitamin B-12 deficiency: clinical implications. **Advances in Nutrition**, v. 9, n. 4, p. 511S-518S, 2018.

MINDIOLA, Adán José Lúquez; FERNÁNDEZ, Hernando Marulanda; ARCINIEGAS, Douglas Eduardo Rodríguez; REGINO, William Otero. Déficit de vitamina B12 asociado al consumo de inhibidores de la bomba de protones. **Revista Colombiana de Gastroenterología**, [S.L.], v. 32, n. 3, p. 197-201, 26 set. 2017. Asociacion Colombiana de Gastroenterologia. <http://dx.doi.org/10.22516/25007440.150>.

PORTER, Kirsty M; HOEY, Leane; HUGHES, Catherine F; WARD, Mary; CLEMENTS, Michelle; STRAIN, Jj; CUNNINGHAM, Conal; CASEY, Miriam C; TRACEY, Fergal; O’KANE, Maurice. Associations of atrophic gastritis and proton-pump inhibitor drug use with vitamin B-12 status, and the impact of fortified foods, in older adults. **The American Journal Of Clinical Nutrition**, [S.L.], v. 114, n. 4, p. 1286-1294, out. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/nqab193>.

OLBE, Lars; CARLSSON, Enar; LINDBERG, Per. A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole. **Nature Reviews Drug Discovery**, [S.L.], v. 2, n. 2, p. 132-139, fev. 2003. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrd1010>.

ORDOÑEZ, Juan Sebastián Frías; GRANADOS, Dayana Andrea Arjona; MARÍN, Julián David Martínez. Déficit de Vitamina B12 en consumo de Metformina e Inhibidores de Bomba de Protones. **Revista Médica de Risaralda**, [S.L.], v. 28, n. 1, p. 127-137, 17 set. 2022.

Universidad Tecnológica de Pereira - UTP. <http://dx.doi.org/10.22517/25395203.24762>.

STRECK, Emilio Luiz; MARTINS, Jhonatan Telmo; CARVALHO-SILVA, Milena. Efeitos da deficiência de vitamina B12 no cérebro. **Inova Saúde**, v. 6, n. 1, p. 192-207, 2017.

VIANA, Ana da Silva Torres; SANTOS, Lorrane Soares dos; PASQUALOTTO, Maria Fernanda; FERREIRA, Talita Ribeiro Lemos; PLACIDO, Geovana Rocha. Você sabia que a falta de vitamina B12 pode desencadear doenças neurológicas? **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 11, n. 3, 2 mar. 2022. Research, Society and Development. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i3.26712>.