Avaliação dos efeitos retinianos em usuários de inibidores de bomba de prótons avaliados pela tomografia de coerência óptica

Comparison between users of proton pump inhibitors and their retinal effects assessed by optical coherence tomography

Mateus Pantoja Rocha, Paula Bechara Poletti, Alexandre Manetta e Eric Pinheiro de Andrade
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

RESUMO

Introdução: O uso de inibidores de bomba de prótons e suas repercussões oculares são pouco conhecidos, sobretudo no que diz respeito aos seus efeitos colaterais oculares. Outros medicamentos causam efeitos retinianos, a exemplo dos anti-VEGF, que apesar de efeito terapêutico esperado, a longo prazo pode afinar algumas camadas da retina. **Objetivo:** Analisar possíveis efeitos na acuidade visual, camadas e células da retina em pacientes que utilizam inibidores de bomba de prótons. **Métodos:** Estudo descritivo, transversal e observacional, realizado com 20 pacientes divididos em dois grupos: um de usuários dos inibidores de bomba de prótons, outro sem usuários, avaliados em um centro de referência na cidade de São Paulo. Os pacientes foram submetidos a exame oftalmológico completo além da tomografia de coerência óptica. **Resultados:** Não houve alteração estatisticamente relevante na acuidade visual, espessura z, camada de fibras nervosas ou camada de células ganglionares. **Conclusão:** Não houve diferença estatística entre os dois grupos, sendo necessário, porém, estudos com maior quantidade de indivíduos, no intuito de aumentar a acurácia.

Descritores: Retina; Inibidores de bomba de prótons; Tomografia de coerência óptica.

CORRESPONDÊNCIA:
Mateus Pantoja Rocha
E-MAIL: mateuspantojarocha@gmail.com
DATA DE SUBMISSÃO: 22/12/2025
DATA DE ACEITE: 24/07/2026

TRABALHO REALIZADO:
Serviço de Oftalmologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO SP.

Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 3° andar – Vila Clementino
CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil

ABSTRACT

Introduction: The use of proton pump inhibitors and their ocular repercussions are poorly understood, particularly with regard to their ocular side effects. Other medications cause retinal effects, such as anti-VEGFs, which, despite the expected therapeutic effect, can thin some layers of the retina in the long term. **Objective:** To analyze possible effects on visual acuity, retinal layers and cells in patients using proton pump inhibitors. **Methods:** A descriptive, cross-sectional, and observational study conducted with 20 patients divided into two groups: one composed of proton pump inhibitor users and the other of non-users, evaluated at a reference center in the city of São Paulo. Patients underwent a complete ophthalmological examination in addition to optical coherence tomography. **Results:** There were no statistically significant changes in visual acuity, central macular thickness, nerve fiber layer, or ganglion cell layer. **Conclusion:** There was no statistical difference between the two groups; however, studies with a larger number of individuals are needed to increase accuracy.

Keywords: Retina; Proton pump inhibitors; Tomography, Optical coherence.

INTRODUÇÃO

O nervo óptico e a retina constituem o início da via visual. Em sequência, temos o quiasma óptico, o trato óptico, o corpo geniculado lateral, as radiações ópticas e o córtex visual. Anatomicamente, o nervo óptico se divide em porção intraocular, intraorbitária, intracanalicular e intracraniana. É formado pelo prolongamento dos axônios, após a sinapse entre fotorreceptores e células ganglionares. Para o estudo morfofuncional da via óptica, dispõe-se de diversos exames de imagem que auxiliam no diagnóstico, como a tomografia de coerência óptica (OCT), exame de alta resolução da retina e cabeça do nervo óptico[1-2].

A vascularização do nervo óptico se dá pela carótida interna e seus ramos, formando o círculo de Zinn-Haller, composto pelos ramos coroidais, ciliares posteriores curtas e ramos piais. A drenagem venosa é realizada pela veia central da retina. Por um outro lado, o nervo óptico tem pouca capacidade de regeneração após lesões, o que é crucial no entendimento das sequelas pós doenças ou lesões[3-4].

Paralelo a isso, os inibidores de bomba de prótons (IBP's) são medicamentos utilizados no tratamento de doenças gastrointestinais, com poucos efeitos adversos oculares ainda conhecidos, porém, têm sido relacionados a anormalidades neurossensoriais visuais, dentre elas, a síndrome de Charles Bonnet. Essa síndrome ocorre em pacientes com baixa de visão que apresentam alucinações visuais não associadas a outras causas de cunho neurológico. Ademais, é bem frequente que ocorra em pacientes com degeneração macular relacionada à idade com prevalência de 11 a 40%, tendo caráter autolimitado, mas que pode se estender por anos[5].

Os inibidores de bomba de prótons são utilizados há mais de 40 anos no tratamento de doenças do trato gastrointestinal, sendo superiores aos seus antecessores-bloqueadores de receptores H2 de histamina. Há diversos medicamentos da classe, dentre eles omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, com diferenças na sua farmacocinética e farmacodinâmica[6-7].

Tais medicações podem ser utilizadas a longo prazo, no entanto, não são isentas de efeitos colaterais, tais como cefaleia, diarreia, dor abdominal, náuseas, no curto prazo, sendo incomum alterações oftalmológicas. O uso prolongado pode provocar deficiência de vitaminas (B12) e sais minerais (magnésio), osteoporose e nefrite, porém, cabe frisar que efeito indesejado ocorre em menos de 5% dos tratados.[7]

Além disso, um estudo de Conrady et al., retrospectivo, caso controle de dados de 20 anos, constatou que os IBP's e bloqueadores de H2, foram associados ao aumento de risco de toxoplasmose, com uma razão de chances de 1,28 maior do que o grupo controle. Portanto, faz-se necessário mais estudos correlacionados aos efeitos oculares dos IBP's.

OBJETIVO

Este artigo tem como objetivo comparar dois grupos, um de usuários de IBP's e outro de pacientes que não usam a medicação, e avaliar as repercussões em diversas variáveis oftalmológicas, bem como na tomografia de coerência óptica.

MÉTODO

O presente estudo descritivo, transversal e observacional realizado entre pacientes usuários de IBP's e um grupo controle com a feitura de exame oftalmológico completo e a obtenção de imagens por OCT. O protocolo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" de São Paulo - Iamspe (HSPE-Iamspe), e conduzido conforme as diretrizes éticas nacionais e internacionais aplicáveis à pesquisa com seres humanos. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) antes do início das avaliações clínicas.

Foram incluídos no estudo pacientes em uso de IBP's que acompanham no grupo da gastroenterologia do HSPE-Iamspe em uso de IBP's há pelo menos 1 ano, e com dosagem de pelo menos 40mg dia, sendo

10 pacientes no grupo usuário e 10 no controle. Como critérios de não inclusão, considerou-se: idade inferior a 18 anos, acuidade visual inferior a 20/400 em ambos os olhos, erro refracional com equivalente esférico superior a ±5 dioptrias esféricas, histórico de trauma ocular ou neurológico prévio, opacidades de mídia ocular (como leucoma corneano e catarata superior a 2+/4+), doenças oculares concomitantes (especialmente glaucoma ou suspeita de glaucoma), além de pacientes com qualquer condição que os impossibilitasse de realizar os exames propostos ou de permanecer no estudo durante todo o seu desenvolvimento.

Antes da realização dos exames de imagem, todos os participantes foram submetidos a uma avaliação oftalmológica completa, composta por exame externo dos olhos, análise da motilidade ocular, biomicroscopia do segmento anterior, avaliação refracional e exame de fundo de olho por meio de oftalmoscopia binocular indireta.

Todos os pacientes do estudo foram submetidos ao exame de tomografia de coerência óptica (OCT) com tecnologia Spectral Domain, fabricante OPTOPOL Technology Sp (modelo REVO 60). Zawiercie Polônia. Versão do software 10.0, cujo conteúdo contém:

• Resolução axial óptica: 5 µm.

• Resolução máxima digital: 2 µm.

• Tipos de Scan: 3D, Radial, B-scan, Raster, Cross

• Largura do Scan: 3 a 12mm. Alinhamento automático Tamanho mínimo de pupila: 3mm. A-Scan 2048 pontos.

Após midríase medicamentosa, atingida com o uso de uma gota de tropicamida a 1,0% (Mydriacyl®) e uma gota de fenilefrina a 10,0% (Fenilefrina 10%), três imagens foram obtidas de cada participante e uma imagem de base será criada automaticamente pelo programa do OPTOPOL®. Cada imagem foi obtida com um scan de ângulo de 15x15 graus (4,4 x4,4 mm), centralizada na cabeça do nervo óptico e composta por 768 A-scans x 73 B-scans, com 61 micra de distância entre os B-scans, sendo cada B-scan refeito nove vezes. A aquisição das imagens demora menos de um minuto. A fixação para o exame é interna e controlada pelo examinador. Naqueles pacientes com acuidade visual insuficiente, a fixação é externa e utiliza o olho contralateral. O software Spectralis® fornece a espessura da camada de fibras nervosas da retina global, em quatro quadrantes (superior, nasal, inferior e temporal) e também em seis setores (temporal superior, nasal superior, nasal, nasal inferior, temporal inferior e temporal) ao redor da cabeça do nervo óptico, expressa em valores absolutos e, ao mesmo tempo, classifica cada uma das regiões em "dentro dos limites da normalidade", "limítrofe" e "fora dos limites da normalidade", baseado no banco de dados de pessoas da mesma faixa etária. Também analisa a simetria entre as medidas correspondentes em ambos os olhos. O examinador terá experiência com a técnica e será mascarado para o diagnóstico do paciente. Imagens de boa qualidade devem estar focadas no fundo-de-olho, não apresentar artefatos de técnica e obedecer ao critério dinâmico (barra de cores que expressa a intensidade do sinal) de qualidade apresentado na tela durante o exame.

Os dados obtidos ao longo do estudo foram analisados por meio de estatísticas descritivas, média, desvio padrão, mediana e percentagens. As informações foram organizadas em tabelas e complementadas com imagens obtidas por OCT dos pacientes avaliados, com o intuito de ilustrar e fundamentar os achados clínicos e estruturais observados.

RESULTADOS

A amostra do estudo foi composta por 10 pacientes em uso de inibidores de bomba de prótons (IBP's), cujas características demográficas e clínicas estão detalhadas na Tabela 1. A análise dos dados demográficos revelou uma predominância de participantes do sexo feminino, 80% (n=8) da amostra, enquanto o sexo masculino representou 20% (n=2). A idade média dos pacientes foi de 61,1 ± 16,5 anos, com a idade mínima de 30 e a máxima de 80 anos. Em relação aos diagnósticos que motivaram

o uso dos IBP's, a condição prevalente foi o refluxo gastroesofágico 60% (n=6) dos indivíduos. Outros diagnósticos relatados incluíram disfagia (10%), refluxo gastroesofágico associado à hérnia de hiato (10%), esofagite eosinofílica (10%) e hérnia de hiato isolada (10%).

O pantoprazol foi o inibidor de bomba de prótons mais utilizado por 70% (n=7) dos participantes. O esomeprazol foi usado por 20% (n=2) e o omeprazol por 10% (n=1). A dose diária de 40 mg foi a mais comum, administrada a 80% (n=8) dos pacientes, enquanto os 20% (n=2) restantes utilizaram a dose de 80 mg. O tempo de uso contínuo da medicação apresentou a média de 7,8 ± 7,5 anos, com uma variação considerável de 1 a 25 anos de tratamento.

O grupo controle, composto por 10 indivíduos que não utilizavam inibidores de bomba de prótons (IBP's), apresentou uma distribuição equitativa entre os sexos, sendo 50% (n=5) do sexo feminino e 50% (n=5) do sexo masculino. A idade média dos participantes deste grupo foi de 48,5 ± 19,5 anos, com idades que variaram de 26 a 73 anos, conforme detalhado na Tabela 2. A análise do perfil de saúde revelou que 20% (n=2) dos participantes não possuíam comorbidades, e um indivíduo (10%) negou ter diagnósticos médicos. As demais condições clínicas reportadas foram diversificadas, cada uma acometendo um único participante (10%): ansiedade, distrofia muscular, fibromialgia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), intolerância à lactose com doença diverticular, lombalgia e síndrome do pânico.

Tabela 1 - Dados de usuários de inibidores de bomba de prótons

Variável/Categoria	n/Média±D.P.	%/Min;Max
SEXO		
FEMININO	8	80,0%
MASCULINO	2	20,0%
IDADE	61,1±16,5	30;80
DIAGNÓSTICO(S)		
DISFAGIA	1	10,0%
REFLUXO GASTROESOFÁGICO	6	60,0%
REFLUXO GASTROESOFÁGICO/HÉRNIA DE HIATO	1	10,0%
ESOFAGITE EOSINOFÍLICA	1	10,0%
HERNIA DE HIATO	1	10,0%
MEDICAMENTOS		
ESOMEPRAZOL	2	20,0%
OMEPRAZOL	1	10,0%
PANTOPRAZOL	7	70,0%
QUAL INIBIDOR DE BOMBA DE PRÓTONS TOMA		
ESOMEPRAZOL	2	20,0%
OMEPRAZOL	1	10,0%
PANTOPRAZOL	7	70,0%
MG/DIA		
40	8	80,0%
80	2	20,0%
QUANTO TEMPO TOMA (ANOS)	7,8±7,5	1;25

Legenda: n= número de participantes D.P.= desvio padrão Min= mínimo Max= máximo.

Dentre os participantes, 33,3% (n=3) negaram o uso de qualquer outra medicação. Os fármacos em uso pelos demais participantes (n=7) incluíram dipirona (11,1%), duloxetina (11,1%), escitalopram (11,1%), fluoxetina (11,1%), losartana (11,1%), além de combinações de múltiplos medicamentos por paciente.

Tabela 2 - Dados de usuários que não utilizam inibidores de bomba de prótons.

Variável / Categoria	n / Média ± D.P.	% / Min; Max
Sexo		
Feminino	5	50,0%
Masculino	5	50,0%
Idade	48,5 ± 19,5	26; 73
Diagnóstico(s)		
Ansiedade	1	10,0%
Distrofia muscular	1	10,0%
Fibromialgia	1	10,0%
Hipertensão arterial sistêmica (HAS)	1	10,0%
Intolerância à lactose / Doença diverticular	1	10,0%
Lombalgia	1	10,0%
Nega	1	10,0%
Sem comorbidades	2	20,0%
Síndrome do pânico	1	10,0%
Medicamentos		
Dipirona	1	11,1%
Duloxetina	1	11,1%
Escitalopram	1	11,1%
Fluoxetina	1	11,1%
Glifage XR / Levotiroxina / Bromazepan / Atorvastatina	1	11,1%
Alendronato / Promestrieno creme vaginal	1	11,1%
Losartana	1	11,1%
Nega	3	33,3%

Legenda: n= número de participantes; D.P.= desvio padrão; Min= mínimo; Max= máximo.

A Tabela 3 apresenta a análise comparativa das variáveis oftalmológicas entre o grupo de usuários de inibidores de bomba de prótons (IBP's) e o grupo controle. Na avaliação da acuidade visual, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Para o olho direito (OD), a acuidade visual média foi de 0,06 ± 0,05 LogMAR no grupo de usuários e de 0,05 ± 0,06 LogMAR no grupo controle (p=0,934). De forma similar, para o olho esquerdo (OE), os valores foram de 0,07 ± 0,08 LogMAR para os usuários de IBP e 0,08 ± 0,10 LogMAR para os não usuários (p=0,968).

A análise da espessura macular central também não revelou diferenças estatísticas entre os dois grupos. No olho direito, a espessura macular central média foi de 226,5 ± 22,65 µm no grupo que utiliza IBP's e 228,2 ± 16,16 µm no grupo controle (p=0,734). Para o olho esquerdo, os valores médios encontrados foram de 229,9 ± 21,21 µm para os usuários da medicação e 227,5 ± 18,45 µm para os não usuários (p=1,000). Os altos valores de p em todas as comparações indicam que o uso de inibidores de bomba de prótons não teve impacto significativo na acuidade visual ou na espessura macular central dos pacientes avaliados neste estudo.

Tabela 3 - Comparação das variáveis oftalmológicas entre usuários e não usuários de inibidores de bomba de prótons

Variável	Utilizam Inibidores de bomba de prótons: Não	Utilizam Inibidores de bomba de prótons: Sim	p-valor
Acuidade visual OD	0,05 ± 0,06	0,06 ± 0,05	0,934
Acuidade visual OE	0,08 ± 0,10	0,07 ± 0,08	0,968
Espessura macular central OD	228,2 ± 16,16	226,5 ± 22,65	0,734
Espessura macular central OE	227,5 ± 18,45	229,9 ± 21,21	1,000

Legenda: OD = olho direito; OE = olho esquerdo.

A análise da camada de fibras nervosas da retina (CFNR), apresentada na Tabela 4, não demonstrou diferença estatisticamente significante entre os usuários de inibidores de bomba de prótons (IBP's) e o grupo controle. As medidas de espessura nos diferentes setores da retina foram comparáveis em ambos os grupos. A título de exemplo, no olho direito (OD), a espessura da CFNR no setor inferior foi de 145,1 ± 21,71 µm no grupo que utilizava IBP's e 149,4 ± 19,90 µm no grupo controle (p=0,650). No setor superior, os valores foram de 138,0 ± 16,57 µm e 144,3 ± 15,83 µm respectivamente (p=0,150). O número total de alterações na CFNR também não apresentou diferença significativa entre os grupos, com uma média de 4,3 ± 2,41 no grupo de usuários e 5,0 ± 1,89 no grupo controle (p=0,467).

Tabela 4 - Comparação da camada de fibras nervosas da retina entre usuários e não usuários de inibidores de bomba de prótons.

Variável	mg/dia 40	mg/dia 80	p-valor
CFNR inferior OD	149,4 ± 19,90 µm	145,1 ± 21,71 µm	0,650
CFNR superior OD	144,3 ± 15,83 µm	138,0 ± 16,57 µm	0,150
CFNR nasal OD	100,9 ± 22,15 µm	95,7 ± 21,64 µm	0,272
CFNR temporal OD	77,9 ± 8,62 µm	76,7 ± 10,45 µm	1,000
Total de alterações CFNR OD	2,9 ± 0,88 µm	2,2 ± 1,32 µm	0,207
CFNR inferior OE	148,7 ± 20,92 µm	143,5 ± 25,96 µm	0,650
CFNR superior OE	140,6 ± 19,45 µm	141,0 ± 14,33 µm	0,880
CFNR nasal OE	92,3 ± 18,22 µm	93,1 ± 18,01 µm	0,791
CFNR temporal OE	79,0 ± 4,19 µm	75,2 ± 8,11 µm	0,184
Total de alterações CFNR OE	2,1 ± 1,45 µm	2,1 ± 1,29 µm	1,000
Total de alterações CFNR	5,0 ± 1,89 µm	4,3 ± 2,41 µm	0,467

Legenda: CFNR= camada de fibras nervosas da retina; OD= olho direito; OE= olho esquerdo; µm= micrômetro

De maneira similar, a avaliação do complexo de células ganglionares (CCG), cujos dados estão expostos na Tabela 5, não revelou diferenças estatísticas entre os grupos. A espessura do CCG em todos os setores avaliados foi semelhante. Por exemplo, no olho direito (OD), o setor nasal superior apresentou uma espessura média de 85,6 ± 6,60 µm nos usuários de IBP e 88,1 ± 3,63 µm em não usuários (p=0,382). No olho esquerdo (OE), a espessura no setor inferior foi de 83,8 ± 8,56 µm para o grupo de usuários e 86,0 ± 5,12 µm para o controle (p=0,595). A contagem total de alterações no CCG também foi estatisticamente igual entre os grupos, com uma média de 11,7 ± 0,67 para os usuários de IBP e 12,0 ± 0,00 para o grupo controle (p=0,168).

Tabela 5 - Comparação do complexo de células ganglionares entre usuários e não usuários de inibidores de bomba de prótons

Variável	Utilizam inibidores de bomba de prótons: Não	Utilizam inibidores de bomba de prótons: Sim	p-valor
CCG nasal superior OD	88,1 ± 3,63 µm	85,6 ± 6,60 µm	0,382
CCG nasal inferior OD	87,0 ± 2,98 µm	87,2 ± 3,58 µm	0,760
CCG superior OD	88,2 ± 5,03 µm	85,1 ± 6,81 µm	0,569
CCG inferior OD	84,9 ± 4,36 µm	6,4 ± 8,62 µm	0,470
CCG temporal superior OD	84,2 ± 2,39 µm	2,3 ± 5,31 µm	0,361
CCG temporal inferior OD	85,7 ± 2,16 µm	5,5 ± 3,44 µm	0,939
Total de alterações CCG OD	6,0 ± 0,00 µm	5,9 ± 0,32 µm	0,368
CCG nasal superior OE	87,4 ± 4,50 µm	7,8 ± 4,89 µm	1,000
CCG nasal inferior OE	85,8 ± 5,98 µm	83,8 ± 5,98 µm	0,362
CCG superior OE	85,3 ± 2,50 µm	84,9 ± 4,53 µm	0,970
CCG inferior OE	86,00 ± 5,12 µm	83,8 ± 8,56 µm	0,595
CCG temporal superior OE	84,0 ± 2,36 µm	83,6 ± 3,72 µm	0,542
CCG temporal inferior OE	84,2 ± 2,53 µm	84,8 ± 6,34 µm	0,621
Total de alterações CCG OE	6,0 ± 0,00 µm	5,8 ± 0,42 µm	0,167
Total de alterações CCG	12,0 ± 0,00 µm	11,7 ± 0,67 µm	0,168

Legenda: CCG= complexo de células ganglionares; OD= olho direito; OE= olho esquerdo; µm=micrômetro

Houve uma frequência muito baixa de alterações na espessura macular central em ambos os grupos. No grupo controle, nenhum paciente (0,0%) apresentou alteração. No grupo de usuários de inibidores de bomba de prótons (IBP's), apenas um paciente (10,0%) apresentou alteração no olho direito (OD), enquanto no olho esquerdo (OE) não houve casos. A análise estatística não indicou diferença significativa na ocorrência dessas alterações entre os grupos (p=1,000).

Na avaliação da camada de fibras nervosas da retina (CFNR), apresentada na Tabela 6, observou-se a presença de alterações em uma proporção considerável de pacientes em ambos os grupos e nos diversos setores avaliados. No setor superior do olho direito, 90,0% (n=9) do grupo controle e 60,0% (n=6) do grupo de usuários de IBP's apresentaram alterações, uma diferença que não se mostrou estatisticamente significante (p=0,303). Em outros setores, como o superior e o nasal do olho esquerdo, a frequência de alterações foi idêntica entre os grupos (70,0% e 50,0%, respectivamente). Em nenhuma das comparações setoriais foi encontrada diferença estatística entre os grupos.

Tabela 6 - Comparação da camada de fibras nervosas da retina em usuários e não usuários de inibidores de bomba de prótons

Variável	Utilizam inibidores de bomba de prótons: Não	Utilizam inibidores de bomba de prótons: Sim	p-valor
CFNR inferior OD alterado	8 (80,0%)	5 (50,0%)	0,350
CFNR superior OD alterado	9 (90,0%)	6 (60,0%)	0,303
CFNR nasal OD alterado	9 (90,0%)	7 (70,0%)	0,582
CFNR temporal OD alterado	3 (30,0%)	4 (40,0%)	1,000
CFNR inferior OE alterado	5 (50,0%)	6 (60,0%)	1,000
CFNR superior OE alterado	7 (70,0%)	7 (70,0%)	1,000
CFNR nasal OE alterado	5 (50,0%)	5 (50,0%)	1,000
CFNR temporal OE alterado	4 (40,0%)	3 (30,0%)	1,000

Legenda: CFNR= camada de fibras nervosas da retina; OD= olho direito; OE= olho esquerdo; µm= micrômetro

Por fim, a análise do complexo de células ganglionares (CCG), detalhada na Tabela 7, revelou uma prevalência extremamente alta de alterações em quase todos os participantes do estudo, independentemente do uso de IBP. Na grande maioria dos setores avaliados, tanto no olho direito quanto no esquerdo, 100% dos indivíduos do grupo controle e 90% a 100% daqueles do grupo de usuários de IBP's foram classificados como portadores de alteração. Essa ausência de variabilidade nos dados, onde quase todos os indivíduos apresentaram a mesma característica (presença de alteração), impossibilitou a realização de um teste de hipótese robusto para a maioria das variáveis, o que se reflete nos valores de p ou na impossibilidade de cálculo. Portanto, não foi possível estabelecer uma associação entre o uso de inibidores de bomba de prótons e a maior frequência de alterações no complexo de células ganglionares.

Tabela 7 - Comparação do complexo de células ganglionares em usuários e não usuários de inibidores de bomba de prótons

Variável	Utilizam inibidores de bomba de prótons: Sim	Utilizam inibidores de bomba de prótons: Não	p-valor
CCG nasal superior OD alterado	10 (100,0%)	9 (90,0%)	1,000
CCG nasal inferior OD alterado	10 (100,0%)	10 (100,0%)	
CCG superior OD alterado	10 (100,0%)	10 (100,0%)	
CCG inferior OD alterado	10 (100,0%)	10 (100,0%)	
CCG temporal superior OD alterado	10 (100,0%)	10 (100,0%)	
CCG temporal inferior OD alterado	10 (100,0%)	10 (100,0%)	
CCG nasal superior OE alterado	10 (100,0%)	10 (100,0%)	
CCG nasal inferior OE alterado	10 (100,0%)	10 (100,0%)	
CCG superior OE alterado	10 (100,0%)	10 (100,0%)	
CCG inferior OE alterado	10 (100,0%)	9 (90,0%)	1,000
CCG temporal superior OE alterado	10 (100,0%)	10 (100,0%)	
CCG temporal inferior OE alterado	10 (100,0%)	10 (100,0%)	

Legenda: CFNR= camada de fibras nervosas da retina; OD= olho direito; OE= olho esquerdo; µm= micrômetro

Foi realizada uma análise intragrupo entre os usuários de inibidores de bomba de prótons (IBP's) para avaliar o impacto da dosagem diária (40 mg vs. 80 mg) nas variáveis clínicas e oftalmológicas, conforme detalhado na Tabela 8. A idade média dos pacientes no grupo de 40 mg foi de 60,0 ± 18,20 anos, enquanto no grupo de 80 mg foi de 65,5 ± 9,19 anos (p=0,896). O tempo de uso da medicação foi de 9,25 ± 7,72 anos para a dose de 40 mg e 2,00 ± 0,00 anos para a dose de 80 mg (p=0,150). Na avaliação dos parâmetros oftalmológicos, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre as dosagens. A acuidade visual no olho direito (OD) foi de 0,05 ± 0,06 (40 mg) e 0,10 ± 0,00 (80 mg) (p=0,470) e no olho esquerdo (OE) foi de 0,08 ± 0,09 (40 mg) e 0,06 ± 0,06 (80 mg) (p=0,891). Da mesma forma, a espessura macular central no OD foi de 228,62 ± 23,03 µm (40 mg) e 218,00 ± 26,87 µm (80 mg) (p=0,889), e no OE foi de 232,5 ± 21,27 µm (40 mg) e 219,5 ± 24,75 µm (80 mg) (p=0,711). Todos os valores de p foram superiores a 0,05, indicando que, nesta amostra, a dosagem diária do IBP's não teve influência estatisticamente significativa sobre a idade, o tempo de uso, a acuidade visual ou a espessura macular central.

Tabela 8 - Comparação em variáveis oftalmológicas entre usuários de inibidores de bomba de prótons de acordo com a dosagem

Variável	mg/dia 40	mg/dia 80	p-valor
Idade	60,0 ± 18,20	65,5 ± 9,19	0,896
Quanto tempo toma (anos)	9,25 ± 7,72	2,00 ± 0,00	0,150
Acuidade visual OD	0,05 ± 0,06	0,10 ± 0,00	0,470
Acuidade visual OE	0,08 ± 0,09	0,06 ± 0,06	0,891
Espessura macular central OD	228,62 ± 23,03	218,00± 26,87	0,889
Espessura macular central OE	232,5 ± 21,27	219,5 ± 24,75	0,711

Legenda: OD = olho direito; OE = olho esquerdo.

A Tabela 9 compara os parâmetros da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) entre os pacientes usuários de 40 mg/dia e 80 mg/dia de inibidores de bomba de prótons (IBP's). A análise estatística não demonstrou diferença significativa entre as duas dosagens em nenhuma das variáveis medidas. As espessuras médias da CFNR em todos os setores avaliados, tanto no olho direito (OD) quanto no olho esquerdo (OE), foram estatisticamente equivalentes. Por exemplo, a espessura da CFNR no setor superior do OD foi de 137,38 ± 18,41 µm (grupo 40 mg) e 140,50 ± 9,19 µm (grupo 80 mg), com p=0,599. Da mesma forma, o número total de alterações na CFNR não diferiu entre os grupos, com uma média de 4,25 ± 2,60 no grupo de 40 mg e 4,50 ± 2,12 no grupo de 80 mg (p=0,895). Todos os valores de p foram superiores a 0,05, indicando que a dosagem do IBP's não teve influência nos parâmetros da CFNR dos pacientes estudados.

Tabela 9 - Comparação dos parâmetros da camada de fibras nervosas da retina de acordo com a dosagem de inibidores de bomba de prótons

Variável	mg/dia 40	mg/dia 80	p-valor
CFNR inferior OD	145,12 ± 24,53 µm	145,00 ± 5,66 µm	1,000
CFNR superior OD	137,38 ± 18,41 µm	140,50 ± 9,19 µm	0,599
CFNR nasal OD	98,12 ± 23,36 µm	86,00 ± 12,73 µm	0,600
CFNR temporal OD	75,62 ± 10,94 µm	81,00 ± 9,90 µm	0,896
Total de alterações CFNR OD	2,12 ± 1,46 µm	2,50 ± 0,71 µm	0,790
CFNR inferior OE	144,38 ± 29,34 µm	140,00 ± 2,83 µm	1,000
CFNR superior OE	140,12 ± 16,11 µm	144,50 ± 0,71 µm	0,711
CFNR nasal OE	96,0 ± 19,19 µm	81,5 ± 2,12 µm	0,533
CFNR temporal OE	74,0 ± 7,62 µm	80,0 ± 11,31 µm	0,511
Total de alterações CFNR OE	2,12 ± 1,36 µm	2,00 ± 1,41 µm	1,000
Total de alterações CFNR	4,25 ± 2,60 µm	4,50 ± 2,12 µm	0,895

Legenda: CFNR= camada de fibras nervosas da retina; OD= olho direito; OE= olho esquerdo; µm= micrômetro

A Tabela 10 apresenta a análise comparativa dos parâmetros do complexo de células ganglionares (CCG) entre os pacientes que utilizavam 40 mg/dia e 80 mg/dia de inibidores de bomba de prótons (IBP's). A análise não identificou diferença estatisticamente significante entre os dois grupos de dosagem. As médias de espessura do CCG em todos os setores avaliados, tanto no olho direito (OD) quanto no olho esquerdo (OE), foram estatisticamente semelhantes. Por exemplo, no setor nasal superior do OD, a média foi de 84,75 ± 7,13 µm (grupo 40 mg) e 89,00 ± 2,83 µm (grupo 80 mg), com p=0,358. Da mesma forma, as variáveis referentes ao total de alterações no CCG não mostraram diferença significativa. O total de alterações do CCG geral foi de 84,12 ± 6,75 no grupo de 40 mg e 87,50 ± 4,95 no grupo de 80 mg (p=0,793). Todos os valores de p foram superiores a 0,05, indicando que a dosagem diária de IBP não influenciou os parâmetros do CCG nesta amostra.

Tabela 10 - Comparação dos parâmetros do complexo de células ganglionares de acordo com a dosagem de inibidores de bomba de prótons

Variável	mg/dia 40	mg/dia 80	p-valor
CCG nasal superior OD	84,75 ± 7,13 µm	89,00 ± 2,83 µm	0,358
CCG nasal inferior OD	86,88 ± 3,91 µm	88,50 ± 2,12 µm	0,691
CCG superior OD	84,38 ± 7,50 µm	88,00 ± 1,41 µm	0,188
CCG inferior OD	85,88 ± 9,69 µm	88,50 ± 0,71 µm	0,431
CCG temporal superior OD	5,88 ± 0,35 µm	6,00 ± 0,00 µm	0,803
CCG temporal inferior OD	86,88 ± 5,08 µm	91,50 ± 0,71 µm	0,150
Total de alterações CCG OD	82,25 ± 5,65 µm	90,00 ± 1,41 µm	0,115
CCG nasal superior OE	83,88 ± 4,39 µm	89,00 ± 2,83 µm	0,150
CCG nasal inferior OE	82,75 ± 9,36 µm	88,00 ± 1,41 µm	0,511
CCG superior OE	5,75 ± 0,46 µm	6,00 ± 0,00 µm	0,574
CCG inferior OE	11,62 ± 0,74 µm	12,00 ± 0,00 µm	0,576
CCG temporal superior OE	82,0 ± 5,93 µm	83,5 ± 2,12 µm	0,793
CCG temporal inferior OE	85,25 ± 3,85 µm	86,50 ± 0,71 µm	1,000
Total de alterações CCG OE	82,5 ± 3,12 µm	88,0 ± 2,83 µm	0,110
Total de alterações CCG	84,12 ± 6,75 µm	87,50 ± 4,95 µm	0,793

Legenda: CCG= complexo de células ganglionares; OD= olho direito; OE= olho esquerdo; µm=micrômetro

Foi realizada uma análise de componentes principais (ACP) com rotação Varimax para identificar padrões subjacentes e reduzir a dimensionalidade do conjunto de dados. Foram extraídos sete componentes principais (PC) com autovalores maiores que 1. A Tabela 11 exibe as cargas fatoriais, que foram interpretadas da seguinte forma:

O Componente Principal 1 (PC1) pode ser interpretado como a dimensão principal da espessura do Complexo de Células Ganglionares (CCG). Este componente agrega quase todas as variáveis de espessura do CCG, apresentando cargas fatoriais positivas e muito altas, como no CCG inferior OE (0,93), CCG superior OE (0,92), CCG nasal superior OD (0,91) e CCG nasal superior OE (0,90). Escores elevados neste componente indicam, portanto, pacientes com uma camada de células ganglionares uniformemente mais espessa em ambos os olhos.

O Componente Principal 2 (PC2) representa uma oposição entre a espessura da Camada de Fibras Nervosas da Retina (CFNR) e a acuidade visual. Este componente possui cargas positivas fortes em múltiplos setores da CFNR (ex: inferior OD 0,87; superior OE 0,87; nasal OE 0,87) e, simultaneamente, uma carga negativa forte na acuidade visual do olho direito (-0,72). Isso sugere que pacientes com escores elevados neste componente tendem a apresentar uma CFNR mais espessa, mas, paradoxalmente, uma pior acuidade visual (valores de acuidade visual mais altos).

O Componente Principal 3 (PC3) emergiu como um fator de envelhecimento macular. Ele é definido por uma forte carga positiva na variável IDADE (0,73), indicando associação com pacientes mais velhos, e cargas negativas robustas na ESPESSURA MACULAR CENTRAL tanto do OD (-0,83) quanto do OE (-0,66). Assim, escores elevados no PC3 estão associados a indivíduos mais velhos que apresentam um afinamento da região macular central.

O Componente Principal 4 (PC4) parece identificar um perfil demográfico específico associado à CFNR temporal. As cargas positivas mais significativas são do SEXO (Feminino) (0,78), IDADE (0,54) e, de forma dominante, da CFNR TEMPORAL OE (0,96). Este componente, portanto, agrupa pacientes do sexo feminino, com mais idade, que apresentam uma espessura maior no setor temporal da CFNR, especialmente no olho esquerdo.

O Componente Principal 5 (PC5) é um componente bipolar que contrasta características demográficas e estruturais. Ele possui cargas negativas significativas para SEXO (Feminino) (-0,51) e CCG NASAL SUPERIOR OE (-0,78), indicando associação com o sexo masculino e com um afinamento do CCG nasal superior. Em oposição, apresenta cargas positivas moderadas no CCG temporal superior OD (0,64).

O Componente Principal 6 (PC6) isola a dosagem da medicação. A variável MG DIA (40 MG) apresentou uma carga fortemente negativa (-0,87). Isso significa que escores elevados neste componente estão associados à ausência da dose de 40 mg, representando, portanto, os pacientes que utilizam a dosagem de 80 mg do inibidor de bomba de prótons. O Componente Principal 7 (PC7) é definido quase exclusivamente pela duração do tratamento. A variável QUANTO TEMPO TOMA (ANOS) apresentou uma carga positiva muito alta (0,87), indicando que este componente isola os pacientes com maior tempo de uso da medicação, independentemente das outras variáveis oftalmológicas ou demográficas. Estes resultados mostram que a dosagem da medicação e o tempo de uso não estão associadas às demais variáveis do estudo.

Tabela 11 - Análise dos componentes principais com rotação Varimax

Variáveis	PC1	PC2	PC3	PC4	PC5	PC6	PC7
Sexo (feminino)				0,78	-0,51		
Idade			0,73	0,54			
mg/dia (40mg)						-0,87	
Quanto tempo toma (anos)							0,87
Acuidade visual OD		-0,72					
Acuidade visual OE	-0,58	-0,42					
Espessura macular central OD			-0,83				
Espessura Macular central OE	-0,55		-0,66				
CFNR inferior OD		-0,87					
CFNR superior OD	0,60	-0,76					
CFNR nasal OD		-0,79	0,46				
CFNR temporal OD				0,60	0,53		
CFNR inferior OE	0,41	0,85					
CFNR superior OE		0,87					
CFNR nasal OE		0,87					
CFNR temporal OE				0,96			
CCG nasal superior OD	0,91						
CCG nasal inferior OD	0,49		0,59		-0,60		
CCG superior OD	0,82	0,41					
CCG inferior OD	0,82						
CCG nasal superior OE					-0,78		
CCG nasal inferior OE	0,90						
CCG superior OE	0,92						
CCG inferior OE	0,93						
CCG temporal superior OD	0,67				0,64		
CCG temporal inferior OD			0,86				
CCG temporal superior OE	0,55					0,65	
CCG temporial inferior OE	0,89						

Legenda: OD= olho direito; OE= olho esquerdo; CFNR= camada de fibras nervosas da retina; CCG= complexo de células ganglionares.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Na tabela 1, foram listadas as principais indicações clínicas pelas quais os pacientes deste estudo tomavam inibidores de prótons (IBP's) neste estudo. As mesmas estão em consonância com principais indicações terapêuticas da literatura, exceto pela profilaxia de úlcera por estresse e hemorragia digestiva alta, possivelmente por se tratar de uma amostra de pacientes atendidos ambulatorialmente[9-10].

Além disso, pode-se observar no estudo de Shanika et al. que o omeprazol foi o medicamento mais prescrito nos diferentes lugares do mundo, diferentemente da amostra. Isso provavelmente se deve à maior disponibilidade local de pantoprazol na farmácia do serviço e pela escolha dos prescritores[11].

Ademais, tem-se como evidência no artigo citado que 16 a 27% dos pacientes irão utilizar a medicação por 1 ano ou mais. No nosso estudo, foi encontrada a média de pelo menos 7 anos de uso. O HSPE é um centro quaternário, que atende patologias de alta complexidade. Isso pode justificar tratamentos de mais difícil resposta e maior prevalência de pacientes dependentes de IBP's[11].

Não há estudos na literatura que associem o uso de IBP's a efeitos na retina, porém, há outros medicamentos que têm efeito direto. A exemplo do antifator de crescimento endotelial vascular (VEGFs), cujo o uso prolongando pode levar a redução da perfusão retiniana e consequentemente o afinamento da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) e camada de células ganglionares (CCG) e os anti-hipertensivos, como inibidores da ECA e diuréticos em população não glaucomatosa[12-15].

Por um outro lado, no presente estudo, na tabela 3, 7 e 8, ao comparar os grupos dos pacientes que tomavam IBP's com o grupo controle, observa-se que não houve diferença estatística entre os dois grupos, nem no quesito acuidade visual, espessura macular central, CFNR ou CCG. A amostra reduzida torna necessário mais estudos para poder estabelecer maior base de comparação.

Porém, nas tabelas 6 e 7, houve frequência importante de alterações entre os grupos, porém, não sendo possível teste estatístico para o estabelecimento de correlação devido à ausência de variabilidade entre os casos (presença de alteração na maioria). Os dados obtidos nas tabelas 4 e 5 não mostraram associação estatística significativa na redução da camada de fibras nervosas e na camada de células ganglionares em ambos os grupos deste estudo, usuários e não usuários de IBP's.

Um estudo de Lee et al. reforçou uma correlação da toxicidade induzida pelo etambutol e a camada de células ganglionares retinianas. Nesse estudo, quanto maior a espessura da camada de células ganglionares temporal no momento do diagnóstico, maior foi a melhora de visão 12 meses após. Também quanto mais tempo ocorreu do início do uso da medicação e baixa de visão, houve uma pior recuperação visual; além disso, quanto mais baixa foi a acuidade na primeira avaliação, maior foi a recuperação em 12 meses, todos com p valor estatisticamente significativo[16].

Com isso, é importante que se façam mais estudos, de maior amostragem, para correlacionar medicamentos e seus efeitos nas camadas retinianas, pois em muitas condições tóxicas e carenciais, a alteração inicial se dá na avaliação da OCT somente.

Uma revisão de Eusebi et al. demonstrou que o uso crônico de IBP's podem causar deficiência de vitamina B12, o que pode causar sintomas neurológicos e visuais. Porém, foi observado, conforme tabela 8 e 9, que a dosagem diária do IBP não teve influência estatisticamente significativa sobre a idade, o tempo de uso, a acuidade visual, espessura macular central ou CFNR[17].

A amostra reduzida pode ser um viés dessa conclusão, ou a ausência de um seguimento prolongado dos pacientes, pois estudos reforçaram que a deficiência de vitamina B12 causa neuropatia óptica e perda de visão por morte de células ganglionares da retina, bem como estudos tomográficos mostram que há o acometimento da CFNR peripapilar temporal[18-20].

Neste tipo de neuropatia, a perda de visão costuma ser subaguda, bilateral, simétrica, indolor e é comum a queixa de discromatopsia, perda de

sensibilidade ao contraste, e escotoma central ou ceco central. É frequente, ao exame clínico, a falta de alterações à fundoscopia em quadros iniciais. Neste estudo não foi observado qualquer destas circunstâncias, que aos olhos da literatura poderia ser uma consequência tardia da deficiência nutricional que poderia ser causada pelo uso crônico dos IBP's[21].

Portanto, estudos com maior seguimento, população, dosagem sérica de B12 em população usuária de IBP's, OCT de retina, poderiam encontrar maior prevalência dessas alterações.

Na tabela 11, foi realizada uma análise multivariada, correlacionando as variáveis do estudo. A mesma mostrou que a dosagem da medicação e o tempo de uso não estão associadas às demais variáveis do estudo. Tal informação corrobora a literatura na ausência de evidência robusta, a despeito da limitação da amostragem, de efeito direto retiniano dos inibidores de bomba de prótons.

O presente estudo evidenciou que o uso de inibidores de bomba de prótons não acarreta alterações morfológicas, independente da dose utilizada. Contudo, são necessários estudos longitudinais com uma amostra maior para confirmar esses resultados.

REFERÊNCIAS

1. Salazar JJ, Ramírez AI, de Hoz R, Salobrar-García E, Rojas B, Fernández-Albarral JA, et al. Anatomy of the human optic nerve: structure and function; 2018.
2. Chen JJ, Kardon RH. Avoiding clinical misinterpretation and artifacts of optical coherence tomography analysis of the optic nerve, retinal nerve fiber layer, and ganglion cell layer. J Neuroophthalmol. 2016;36(4):417-38.
3. De Moraes CG. Anatomy of the visual pathways. J Glaucoma. 2013 22(Suppl 5):S2-S7.
4. Herrera E, Agudo-Barriuso M, Murcia-Belmonte V. Cranial pair II: the optic nerves. Anat Rec (Hoboken). 2019;302(3):428-45.
5. Leandro JE, Beato J, Pedrosa AC, Pinheiro-Costa MF, Falcão-Reis F, Carneiro AM. The Charles Bonnet syndrome in patients with neovascular age-related macular degeneration: association with proton pump inhibitors. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017;58(10):4138-42.
6. Robinson M, Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: what the practising physician needs to know. Drugs. 2003;63(24):2739-54.
7. Vanderhoff BT, Tahboub RM. Proton pump inhibitors: an update. Am Fam Physician. 2002;66(2):273-81.
8. Conrady CD, Pradeep T, Yu Y, Johnson MW, VanderBeek BL. Association of proton pump inhibitor/histamine-2 blocker use and ocular toxoplasmosis: findings from a large US national database. Ophthalmol Retina. 2022;7(3):261-65.
9. Dharmarajan TS. The use and misuse of proton pump inhibitors: an opportunity for deprescribing. J Am Med Dir Assoc. 2021;22(1):15-22.
10. Clarke K, Adler N, Agrawal D, Bhakta D, Sata SS, Singh S, et al. Indications for the use of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis and peptic ulcer bleeding in hospitalized patients. Am J Med. 2022;135(3):313-17.
11. Shanika LG, Reynolds A, Pattison S, Braund R. Proton pump inhibitor use: systematic review of global trends and practices. Eur J Clin Pharmacol. 2023;79(9):1159-72.
12. Lever M, Glaser M, Chen Y, Halfwassen C, Unterlauft JD, Bechrakis NE, et al. Microvascular and Structural Alterations of the Macula in Early to Moderate Glaucoma: an optical coherence tomography-angiography study. J Clin Med. 2021;10(21):5017.
13. Chiang TT, Keenan TD, Agrón E, Liao J, Klein B, Chew EY, et al. Macular Thickness in Intermediate Age-Related Macular Degeneration Is Influenced by Disease Severity

and Subretinal Drusenoid Deposit Presence. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2020;61(6):59.

14. Lee SH, Lee WH, Lim HB, Jo YJ, Kim JY. Thicknesses of Central Macular, Retinal Nerve Fiber, and Ganglion Cell Inner Plexiform Layers in Patients with Hypertension. Retina. 2019;39:810-18.
15. Wang H, Ding R, Jiang W, Li S, Wu Y, Mao J, et al. Effects of anti-VEGF on peripapillary retinal nerve fiber layer and papillary/peripapillary blood circulation in retinopathies (Review). Int J Mol Med. 2025;56(3):133.
16. Lee JY, Choi JH, Park KA, Oh SY. Ganglion Cell Layer and Inner Plexiform Layer as Predictors of Vision Recovery in Ethambutol-Induced Optic Neuropathy: A Longitudinal OCT Analysis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018;59(5):2104-09.
17. Eusebi LH, Rabitti S, Artesiani ML, Gelli D, Montagnani M, Zagari RM, et al. Proton pump inhibitors: risks of long-term use. J Gastroenterol Hepatol. 2017 32(7):1295-1302.
18. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin b12 deficiency. JAMA. 2013;310(22):2433-42.
19. Chan W, Almasieh M, Catrinescu M-M, Levin LA. Cobalamin-Associated Superoxide Scavenging in Neuronal Cells Is a Potential Mechanism for Vitamin B12-Deprivation Optic Neuropathy. Am J Pathol. 2018;188(1):160-72.
20. Türkyılmaz K, Öner V, Türkyılmaz AK, Kırbaş A, Kırbaş S, Şekeryapan B. Evaluation of Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Patients With Vitamin B12 Deficiency Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography. Curr Eye Res. 2017;38(6):680-84.
21. Roda M, Geronimo ND, Pellegrini M, Schiavi C. Nutritional optic neuropathies: state of the art and emerging evidences. Nutrients. 2020;12(9):2653.