



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE NA AMAZÔNIA
OCIDENTAL

**DEPRESSÃO, PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E NÍVEIS SANGUÍNEOS DE
VITAMINA B₁₂ EM PACIENTES COM REFLUXO FARINGO-LARÍNGEO SOB USO
DE INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTON**

REBECCA HEIDRICH THOEN RIBEIRO

Orientador: Prof Dr Nilson Penha Silva

Co-Orientador: Prof Dr Miguel Junior Sordi Bortolini

RIO BRANCO - AC

2017



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE NA AMAZÔNIA
OCIDENTAL

DEPRESSÃO, PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E NÍVEIS SANGUÍNEOS DE VITAMINA B₁₂ EM PACIENTES COM REFLUXO FARINGO-LARÍNGEO SOB USO DE INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTON

REBECCA HEIDRICH THOEN RIBEIRO

Orientador: Prof Dr Nilson Penha Silva

Co-Orientador: Prof Dr Miguel Junior Sordi Bortolini

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Acre como parte dos requisitos para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde na Amazônia Ocidental

RIO BRANCO – AC
2017

FICHA CATALOGRÁFICA

Sobrenome, nome, ano nascimento -

- Rio Branco: Ano da Defesa

Nº total de folhas:, Nº total de fotos

Nome do Orientador

Dissertação de Mestrado (ou Doutorado) Universidade Federal de Acre. Coordenação de Pós-Graduação em Ciências da Saúde na Amazônia Ocidental.

Inclui Bibliografia

Palavra chave - Teses. 2. Palavra chave - Teses. 3. Palavra Chave - Teses. I. Universidade Federal do Acre. Coordenação de Pós-Graduação em Genética Ciências da Saúde na Amazônia Ocidental.

PALAVRAS-CHAVE:

Refluxo Faringo-Laríngeo; Inibidor de Bomba de Próton; Vitamina B₁₂; Hemograma; Depressão



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE NA AMAZÔNIA
OCIDENTAL

DEPRESSÃO, PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E NÍVEIS SANGUÍNEOS DE
VITAMINA B₁₂ EM PACIENTES COM REFLUXO FARINGO-LARÍNGEO SOB USO
DE INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTON

Aluno: REBECCA HEIDRICH THOEN RIBEIRO

COMISSÃO EXAMINADORA

Presidente: Prof. Dr. Nilson Penha Silva (Orientador)

Universidade Federal de Uberlândia - UFU

Examinadores:

Prof. Dr Nilton Ghiotti de Siqueira
Universidade Federal do Acre - UFAC

Prof. Dr Mário da Silva Garrote Filho
Universidade Federal de Uberlândia - UFU

Suplente:

Prof. Dr Wagner de Jesus Pinto
Universidade Federal do Acre - UFAC

Suplente:

Prof. Dr Miguel Junior Sordi Bortolini
Universidade Federal do Acre - UFAC

RIO BRANCO - / /

Prof. Dr. Nilson Penha Silva

AGRADECIMENTOS

Ao me aproximar do término desta etapa de minha vida, onde meus esforços foram dedicados à elaboração da presente dissertação de mestrado, não posso deixar de agradecer a todos que das mais variadas formas contribuíram para que este objetivo fosse alcançado.

À Deus, por apresentar todas as oportunidades em minha vida, manter-me com saúde e mente sã, orientar minhas escolhas para o bem e permitir que essa conquista se concretize.

Ao meu orientador, Professor Doutor Nilson Penha Silva; em nenhum momento a distância física impediu a excelência de suas orientações de contribuírem para a formação deste trabalho. Agradeço pela solicitude em todos os momentos, disposição em orientar dos pontos mais simples aos mais intrigantes deste processo, pela oportunidade de ser sua orientada e entender realmente o que implica ser sábio, ético e competente na área da pesquisa científica.

Ao meu co-orientador Professor Doutor Miguel Junior Sordi Bortolini, por me acompanhar de forma próxima em toda a elaboração da pesquisa. Por dividir tanto seu entusiasmo e conhecimentos na temática quanto me ensinar todas as questões práticas da escrita científica as quais foram essenciais para o sucesso da conclusão deste trabalho.

Ao Professor Doutor Mário da Silva Garrote Filho, por suas colaborações e ideias perspicazes durante a escrita do trabalho, pela inestimável contribuição com a estatística do estudo, sem as quais o mesmo não seria possível.

Aos membros da minha banca, Professor Doutor Nilton Ghiotti de Siqueira e Wagner de Jesus Pinto, pelo tempo dedicado a leitura e apreciação deste trabalho, e sugestões agregadoras ao mesmo.

Ao meu marido, e futuro mestre Fernando Ambros Ribeiro, por dividir comigo tanto em sala de aula quanto em casa os anseios e inseguranças do período do mestrado. Por me mostrar que nos momentos mais difíceis, com calma e paciência sempre haverá uma solução; por me incentivar a buscar os melhores resultados em todos os meus trabalhos; por confiar que esta conquista se tornaria possível para os dois, e tornar o estressante processo, dentro do limite do possível, divertido.

Aos meus pais, Gilberto e Andrea Thoen, pelo incentivo constante na realização de todos os meus sonhos. Nenhum esforço para vocês é grande demais

quando o objetivo é minha realização e felicidade, e para isso, não tenho palavras para agradecer.

A minha família, Thoen, Fachineto, Heidrich, Ambros, Ribeiro. Por acreditarem em mim e na realização deste trabalho. Especialmente à minha sogra Dilza Ribeiro, por ser a primeira incentivadora do início do mestrado e sempre impulsionar para que atinjamos nossos objetivos com sucesso.

Aos meus amigos, do Rio Grande do Sul, do Rio de Janeiro, do Acre, por entenderem a ausência em diversos momentos, e tornarem extremamente felizes os momentos de descontração durante esse período.

Aos colegas de mestrado, por dividirmos nossas frustrações, não perdermos a esperança, e finalmente atingirmos juntos nossos objetivos. Especialmente a colega Brunna Crystynne Souza Leão, futura mestre, que compartilhou comigo todos os ambulatórios de pesquisa, dedicando seus conhecimentos aos nossos pacientes e a me ajudar. Com este processo conquistamos não só um mestrado, mas uma amizade verdadeira.

Aos amigos do Laboratório de Análises Clínicas da Fundação Hospitalar do Acre. Sempre solícitos, dispostos a ajudar na coleta e análise dos exames laboratoriais, sem vocês esse trabalho não seria possível.

Por fim, agradeço aos pacientes que aceitaram participar dessa pesquisa e contribuir para a geração de conhecimento, o objetivo maior de toda a pesquisa é gerar informação que contribua para o bem do ser humano.

“If you can dream it, you can do it.”

Walt Disney

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar e correlacionar índices hematimétricos, níveis de vitamina B₁₂ e depressão em pacientes com refluxo faringo-laríngeo (RFL) tratados com inibidor de bomba de próton (IBP). A população de estudo (n = 23) foi constituída por pacientes diagnosticados com refluxo faringo-laríngeo e tratados com duas doses diárias de Omeprazol a 40 mg (80 mg ou dose plena) entre dezembro de 2016 à fevereiro de 2017. Os voluntários do estudo realizaram hemograma completo e dosagem de vitamina B₁₂ antes e após três e seis meses de tratamento, além de rastreio de depressão com a utilização do questionário do *Center of Epidemiologic Studies - Depression* (CES-D) antes e após 6 meses de tratamento, sendo considerados como sugestivos de depressão escores maiores que 16. A pontuação média da escala CES-D dos participantes do estudo no momento inicial diminuiu significativamente após seis meses de tratamento, o que significa melhora nos sintomas sugestivos de depressão. A diminuição nos escores da escala de CES-D foi associada a aumento nos valores de volume corpuscular médio (MCV), mas sem associação com os níveis de vitamina B₁₂. Entretanto, os níveis de vitamina B₁₂ também aumentaram significativamente após seis meses de tratamento com IBP.

PALAVRAS-CHAVE: Refluxo Faringo-Laríngeo; Inibidor de Bomba de Próton; Vitamina B₁₂; Hemograma; Depressão

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate and correlate hematological indices, vitamin B₁₂ levels and depression in patients with laryngopharyngeal reflux under proton pump inhibitor (PPI) therapy. The population of this study (n=23) was constituted by patients diagnosed with laryngopharyngeal reflux and treated with two daily doses of Omeprazole 40 mg (80 mg or full dose) between December 2016 and February 2017. The volunteers underwent exams of complete hemogram and vitamin B₁₂ levels before and after three months and six months of treatment, beside the investigation for depression using the Center of Epidemiologic Studies – Depression (CES-D) questionnaire before and after six months of treatment. The media score of the CES-D scale of the patients have significantly lowered after six months of treatment, meaning that the symptoms of depression have improved. The lowering of the CES-D scores was associated with an increase on the Mean Corpuscular Volume (MVC) but not associated with the levels of vitamin B₁₂. However, the levels of vitamin B₁₂ also have significantly increased after six months of treatment with PPI.

KEY-WORDS: Laryngopharyngeal reflux; Proton Pump Inhibitor; Vitamin B₁₂; Depression.

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	1
2	OBJETIVOS	2
2.1	Objetivo Geral	2
2.2	Objetivos Específicos	2
3	CAPÍTULO I - REVISÃO DE LITERATURA	3
3.1	Refluxo faringo-laríngeo	3
3.2	Inibidores de bomba de prótons	4
3.3	Inibidores de bomba de prótons e vitamina B ₁₂	5
3.4	Depressão	6
3.5	Depressão e refluxo faringo-laríngeo	7
3.6	Depressão e deficiência de vitaminas do complexo B	7
4	REFERÊNCIAS	9
5	CAPÍTULO II – ARTIGO CIENTÍFICO	12
6	ANEXOS	21

1 APRESENTAÇÃO

Esta dissertação está estruturada da seguinte forma: inicialmente apresentam-se os objetivos do estudo. Subsequentemente seguem os capítulos: capítulo I onde encontra-se uma revisão de literatura atualizada sobre a temática abordada; capítulo II onde encontra-se o manuscrito do artigo científico. Após o artigo são apresentados os anexos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O objetivo deste estudo é avaliar e correlacionar índices hematimétricos, níveis de vitamina B₁₂ e depressão em pacientes com RFL tratados com IBP.

2.2 Objetivos Específicos

1. Avaliar níveis séricos de vitamina B₁₂ e parâmetros hematológicos no início, decorrer e término do tratamento;
2. Realizar rastreamento populacional de depressão no início e término do tratamento.

3 CAPÍTULO I - REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Refluxo faringo-laríngeo

Refluxo faringo-laríngeo (RFL) é definido como o fluxo retrógrado de conteúdo estomacal para a laringe e faringe, entrando este material em contato com o trato aerodigestivo superior (1). Sintomas típicos de RFL incluem disfonia, globus faríngeo (sensação de “bolo” na garganta), disfagia leve, tosse crônica e pigarro (2). Até 15% das visitas ao otorrinolaringologista podem ser relacionadas à RFL (3) e estima-se que o mesmo esteja presente em mais de 50% dos pacientes com disfonia (4).

RFL é considerada uma entidade separada da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), devido a importantes diferenças entre as mesmas, dentre elas seus sintomas (5). Entretanto, existe um consenso de que os sintomas do RFL estão relacionados ao refluxo ácido e pepsina do estômago para a via aérea superior (6).

Os dois métodos diagnósticos mais amplamente utilizados em pacientes com suspeita de RFL são a videolaringoscopia e pHmetria (2). Dentre os sinais atribuídos ao RFL visualizados na videolaringoscopia, podemos citar: edema e eritema de laringe, granulomas e úlceras de contato, pólipos, estenose subglótica, tumores e hiperplasia linfóide da parede posterior da faringe (7). Estes sinais são altamente inespecíficos e podem ser encontrados em adultos sem sintomas laríngeos (7). Pesquisa realizada com 2000 otorrinos demonstrou que eritema e edema de laringe são os sinais mais frequentemente encontrados e utilizados para diagnosticar pacientes sintomáticos (8).

Quando persiste dúvida no diagnóstico, a pHmetria de 24 horas duplo canal pode ser utilizada (6). Esta avaliação trata-se de um exame médico onde dois sensores são posicionados respectivamente acima do esfíncter esofageano superior e acima do esfíncter esofageano inferior, através da identificação dos esfíncteres com um manômetro inserido pela cavidade nasal até o esôfago. Estes sensores permitem avaliar durante 24 horas a presença de refluxo estomacal no esôfago e faringe. Há entretanto muita variabilidade nos métodos de teste e falta de consenso na definição do pH anormal (2). Além disso, a pHmetria demonstrou fraca relação com a severidade dos sinais e sintomas nos pacientes (9).

Considerando a baixa especificidade do exame laringoscópico e baixa sensibilidade da pHmetria, o método mais aceito e utilizado na prática clínica para sugerir o diagnóstico de RFL é o tratamento empírico com inibidor de bomba de próton

(IBP) (2, 10). O tratamento empírico consiste em IBP duas vezes ao dia por 2-3 meses (11). Paralelo à medicação, é comprovado que modificações de estilo de vida, tais como mudanças na dieta, perda de peso, cessação de tabagismo e não comer imediatamente antes de deitar, auxiliem no tratamento e sintomatologia do RFL (12). Dentre as mudanças da dieta, podem-se citar como alimentos a serem evitados o café, bebidas gasosas, álcool, chocolate, produtos à base de tomate, alimentos condimentados e ácidos (13). Uma dieta ainda mais restrita com ausência de ingestão de alimentos com pH menor que 5 por um período mínimo de duas semanas também demonstrou benefício em pacientes com doença resistente aos IBP (14).

Em contraste com os pacientes com doença do refluxo gastro-esofágico (DRGE), a resposta ao tratamento empírico com IBP em pacientes com RFL é variável (15), em parte porque o RFL exige um tratamento mais agressivo e prolongado que a DRGE (16), em função dos tecidos da laringe e faringe apresentarem pouca proteção contra o ácido gástrico e pepsina (6).

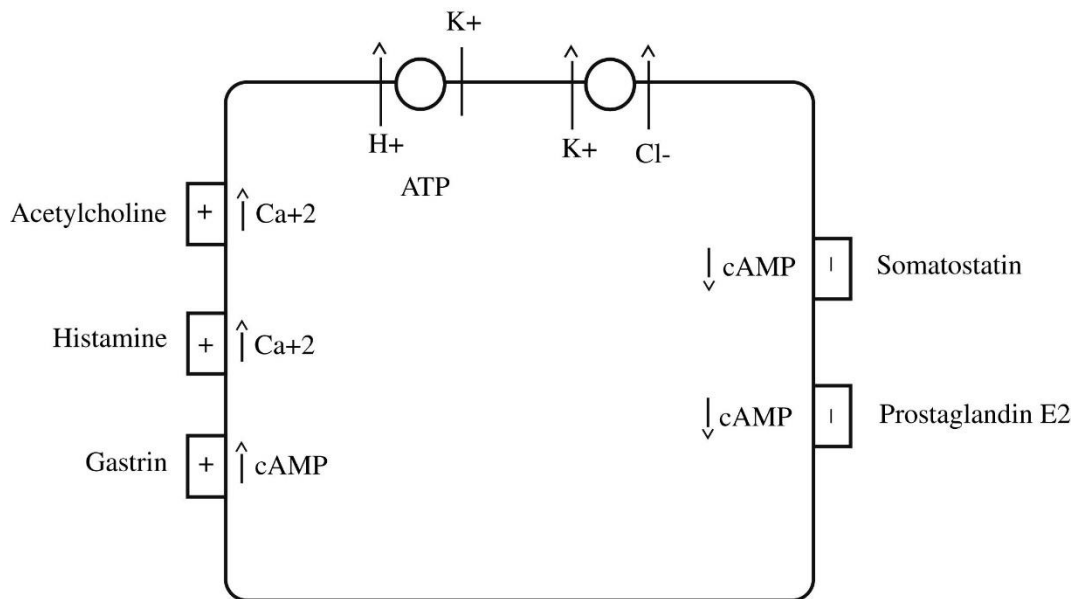
Apesar de a maioria dos pacientes apresentarem alguma melhora após 3 meses de tratamento, a resolução dos sintomas e melhora dos achados laríngeos geralmente ocorre após 6 meses (1, 17).

3.2 Inibidores de bomba de prótons

Inibidores de bomba de prótons são os mais potentes medicamentos disponíveis para diminuição da acidez gástrica. Atualmente encontram-se entre os medicamentos mais prescritos, devido a sua alta eficácia e segurança (18, 19).

A secreção ácida no estômago ocorre nas células parietais da mucosa gástrica. O ácido clorídrico (HCl) é produzido pela hidratação do CO_2 para formar H^+ e HCO_3^- , uma reação catalisada pela anidrase carbônica. Na célula parietal, a secreção ácida é estimulada pelos receptores de histamina, gastrina ou acetilcolina na membrana basolateral da célula. Este estímulo promove uma elevação intracelular de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), cálcio ou ambos, seguida por uma cascata que ativa a translocação do H^+ gerado por íons K^+ pela bomba de prótons com consumo celular de energia em forma de ATP. Concomitantemente canais de cloro permitem a saída de íons que irão se ligar aos prótons secretados gerando o produto final ácido clorídrico (20, 21).

Figura 1 – Célula Parietal



Fonte: Ramsey P, Carr A. Gastric acid and digestive physiology. Surg Clin North Am. 2011;91(5):977-82

A estimulação da bomba de próton H⁺, K⁺ Adenosina TriFosfatase (H⁺, K⁺ ATPase ou bomba de prótons) constitui a etapa final da secreção ácida (22). Os inibidores de bomba de prótons (IBPs) agem inibindo a bomba de próton (H⁺, K⁺ ATPase) através da inibição da enzima ATPase e bloqueando a secreção de HCl das células parietais da mucosa gástrica (23). Eles não somente previnem a via aérea superior da exposição de ácido, como também reduzem o dano resultante da atividade enzimática da pepsina, que necessita um meio ácido para sua ativação (24).

3.3 Inibidores de bomba de prótons e vitamina B₁₂

Apesar de estas drogas serem consideradas seguras e serem aprovadas para uso contínuo, questionamentos sobre a segurança do uso a longo prazo; especificamente em relação à absorção de vitaminas do complexo B; têm sido levantados (18, 25).

Estudos demonstram que o uso crônico (superior à 12 meses) de IBP diminui a absorção da vitamina B₁₂ (26, 27). Até mesmo o uso a curto prazo de IBP demonstrou diminuir a absorção de vitamina B₁₂ em estudos anteriores (26, 28, 29).

Associação dose dependente também foi observada, onde maiores doses de IBP foram associadas mais fortemente à deficiência de B₁₂ (30).

Supõe-se que o uso crônico de inibidores de bomba de próton associe-se à deficiência de B₁₂ de duas formas: primeiro, pela diminuição da acidez gástrica e consequente prejuízo na liberação da B₁₂ das proteínas no estômago; segundo, pelo aumento do pH gástrico facilitar o crescimento de bactérias no intestino afetando a absorção da mesma (31, 32). Entretanto, achados de estudos recentes não contraindicam o uso de IBP em pacientes com indicação clara de uso, devendo os clínicos apenas manterem-se atentos às possíveis consequências (30).

A deficiência de vitamina B₁₂ pode resultar em problemas hematológicos e neurológicos (31, 33). É classicamente associada à anemia megaloblástica e alterações neuropsiquiátricas como parestesias, depressão, psicose e confusão mental (31, 34).

3.4 Depressão

A depressão é uma condição relativamente comum (35), com prevalência geral de 5-8 %, podendo chegar a 15% em idosos (36) de curso crônico (37) e recorrente (38, 39). Está frequentemente associada com incapacitação funcional (40) e comprometimento da saúde física (41). Os pacientes deprimidos apresentam limitação da sua atividade e bem estar (42), além de uma maior utilização de serviços de saúde (43)

Critérios diagnósticos segundo o CID 10 incluem como sintomas fundamentais humor deprimido, fadigabilidade e perda de interesse, e sintomas acessórios incluem concentração e atenção reduzidas, autoestima reduzidas, ideias de culpa e inutilidade, visões pessimistas do futuro, sono perturbado e alterações de apetite (44).

A depressão é um construto psicopatológico não avaliado diretamente por medidas objetivas. Sua identificação depende de relatos de comportamentos e sintomas que são considerados como integrantes de uma síndrome. Inventários e escalas que permitem registrar a presença e a frequência de sintomas depressivos foram construídos com o objetivo de rastrear, identificar e avaliar a intensidade e a forma de apresentação desses sintomas (45).

Entre os instrumentos planejados para a população não-clínica figura a *Center for Epidemiological Studies-Depression* (CES-D), elaborada pelo *National Institute of*

Mental Health (EUA). Esta escala de autorrelato visa identificar humor depressivo em estudos populacionais (46). Trata-se de uma escala de 20 itens de 0 a 3 pontos cada um, que comportam avaliação da frequência de sintomas depressivos vividos na semana anterior à entrevista (46).

A CES-D já foi traduzida e validada para uso em diferentes culturas. De maneira geral, os estudos de validação em diferentes nações, grupos étnicos e grupos etários mostram que a escala se correlaciona significativamente com indicadores clínicos de depressão e que tem bons índices de confiabilidade interna e estabilidade ou reprodutibilidade, que sugerem ser útil como instrumento de rastreamento de sintomas depressivos (45).

3.5 Depressão e refluxo faringo-laríngeo

Sintomas de RFL, como o globus faríngeo, têm sido frequentemente associados a distúrbios psiquiátricos (47). A inconsistência de achados envolvendo a presença de refluxo faringo-laríngeo e as incertezas quanto a sua etiologia sugerem a possibilidade de correlação deste problema com estes distúrbios (48).

Estudo preliminar demonstrou que mais de 50% dos pacientes com RFL podem ter transtornos depressivos durante o curso de sua doença, variando de distúrbios menores à severos (49). Evidências demonstram ainda que pacientes com refluxo faringo-laríngeo apresentam mais ansiedade e menor qualidade de vida em relação ao grupo controle, e que o uso de omeprazol melhora a qualidade de vida nesses pacientes (48).

Em pacientes diagnosticados com refluxo gastro-esofágico (RGE) em uso de inibidores de bomba de próton, observou-se que os pacientes parcialmente respondedores ao tratamento obtiveram escores piores em avaliações de qualidade de vida, depressão e ansiedade do que pacientes respondedores ao tratamento (50).

3.6 Depressão e deficiência de vitaminas do complexo B

A etiologia da depressão tem sido considerada multifatorial; uma das hipóteses presumidas em diversos estudos envolve a deficiência de vitaminas do complexo B (51-53), embora, essas deficiências sejam também consideradas como consequência de distúrbios alimentares relacionados ao quadro depressivo (54). Penninx e colaboradores (2000) reportaram que a deficiência funcional de vitamina B₁₂ é mais comum em idosas depressivas do que sem depressão. Indivíduos com deficiência de

vitamina B₁₂ tiveram chance 2 vezes maior de serem depressivos do que sem deficiência de B₁₂ (53). Carney and Sheffield (1978) acharam que até 31% dos pacientes com depressão têm baixa taxa de vitamina B₁₂ sérica (55).

Níveis reduzidos de folato também foram achados em vários estudos com pacientes depressivos (56-58) e também relacionados com maior severidade da depressão (59, 60).

4 REFERÊNCIAS

1. Ford CN. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. *JAMA*. 2005;1534-40.
2. Abou-Ismaïl A, Vaezi MF. Evaluation of Patients with Suspected Laryngopharyngeal Reflux: A Practical Approach. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011;13(3):213-8.
3. Vaezi MF. Laryngitis: from the gastroenterologist's point of view. *Extraesophageal reflux*. San Diego: Plural; 2009. p. 37-47.
4. Fraser AG. Review article: gastro-esophageal reflux and laryngeal symptoms. *Aliment Pharmacol Ther*. 1994;265-72.
5. Sarzynski E, Puttarajappa C, Xie Y, Grover M, Laird-Fick H. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Anemia: A Retrospective Cohort Study. *Dig Dis Sci*. 2011;56:2349-53.
6. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope*. 1991;101(53):1-78.
7. Hicks DM, Ours TM, Abelson TI. The prevalence of hypopharynx findings associated with gastroesophageal reflux in normal volunteers. *J Voice*. 2002;654-79.
8. Ahmed TF, Khandwala F, Abelson TI, Hicks DM, Richter JE, Milstein C, et al. Chronic laryngitis associated with gastroesophageal reflux: prospective assesment of differences in practice patterns between gastroenterologists and ENT phisytians. *Am J Gastroenterol*. 2006;470-8.
9. Noordzij JP, Khidr A, Desper E, Meek RB, Reibel JF, Levine PA. Correlation of pH probe-measured laryngopharyngeal reflux with symptoms and signs of reflux laryngitis. *Laryngoscope*. 2002;2192-5.
10. Sataloff RT, Hawkshaw MJ, Gupta R. Laryngopharyngeal reflux and voice disorders: an overview on disease mechanisms, treatments, and research advances. *Discov Med*. 2010(10):213-24.
11. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF. American Gastroenterological Association Institute technical review on the manegement of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2008(135):1392-413.
12. Steward DL, Wilson KM, Kelly DH. Proton pump inhibitor therapy for chronic laryngo-pharyngitis: a randomized placebo-control trial. *Otolayngol Head and Neck Surg*. 2004;342-50.
13. Newberry C, Lynch K. Can we use diet to effectively treat esophageal disease? A review of the current literature. *Curr Gastroenterol Rep [Internet]*. 2017; 19(8).
14. Koufman JA. Low-acid diet for recalcitrant laryngopharyngeal reflux: therapeutic benefits and their implications. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2011;120(5):281-7.
15. Vaezi MF, Hicks DM, Abelson TI, Richter JE. Laryngeal signs and symptoms and gastroesophageal reflux disease (GERD): a critical assesment of cause and effect association. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;333-44.
16. Park W, Hicks DM, Khandwala F. Laryngopharyngeal reflux: prospective cohort study evaluating optimal dose of proton-pump inhibitor therapy and pretherapy predictors of response. *Laryngoscope*. 2005;1230-8.
17. Bove MJ, Rosen C. Diagnosis and management of laryngopharyngeal reflux disease. *Curr Opin Otolaryngol Head and Neck Surg*. 2006;14(3):116-23.
18. Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term Safety Concerns with Proton Pump Inhibitors. *The American Journal of Medicine*. 2009;122(10):896-903.

19. IMS Health. A Review of the use of medicines in the United States in 2012 [Internet]. Available from: www.imshealth.com/deployedfiles/ims/Global/Content/Insights/IM2013.
20. Di Mario F, Goni E. Gastric acid secretion: changes during a century. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(6):953-65.
21. Ramsey P, Carr A. Gastric acid and digestive physiology. *Surg Clin North Am*. 2011;91(5):977-82.
22. Aihara T, Nakamura E, Amagase K, Tomita K, Fujishita T, Furutani K, et al. Pharmacological control of gastric acid secretion for the treatment of acid-related peptic disease: past, present, and future. *Pharmacol Ther*. 2003;98:109-27.
23. Savarino V, Di Mario F, Scarpignato C. Proton pump inhibitors in GORD: an overview of their pharmacology, efficacy and safety. *Pharmacol Res*. 2009;59:135-53.
24. Dobhan R, Castell DO. Normal and abnormal proximal esophageal acid exposure: results of ambulatory dual-probe pH monitoring. *Am J Gastroenterol*. 1993;88(1):25-9.
25. Garnett WR. Considerations for long-term use of proton-pump inhibitors. *Am J Health Syst Pharm*. 1998;55:2268-79.
26. Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). *Ann Intern Med*. 1994;120:211-5.
27. Termanini B, Gibril F, Sutliff VE, Yu F, Venzon DJ, Jensen RT. Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B12 levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Med*. 1998;104:422-30.
28. Schenk BE, Festen HP, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, Meuwissen SG. Effect of short- and long-term treatment with omeprazole on the absorption and serum levels of cobalamin. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10(4):541-5.
29. Saltzman JR, Kemp JA, Golner BB, Pedrosa MC, Dallal GE, Russell RM. Effect of hypochlorhydria due to omeprazole treatment or atrophic gastritis on protein-bound vitamin B12 absorption. *J Am Coll Nutr*. 1994;13(6):584-91.
30. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA*. 2013;310:2435-42.
31. Kapadia C. Cobalamin (vitamin B12) Deficiency: Is it a Problem for Our Aging Population and Is the Problem Compounded by Drugs That Inhibit Gastric Acid Secretion? *J Clin Gastroenterol*. 2000;30(1):4-6.
32. Abraham NS. Proton pump inhibitors: potential adverse effects. *Curr Opin Gastroenterol*. 2002;28:615-20.
33. Durand P, Prost M, Loreau N, Lussier-Cacan S, Blache D. Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. *Lab Invest*. 2001;81(5):645-72.
34. Langan RC, Zawistoski KJ. Update on vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician*. 2011;83:1425-30.
35. Waraich P, Goldner EM, Somers JM, Hsu L. Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry*. 2004;49(2):124-38.
36. Gottfries CG. Late life depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2001;251(2):II57-II61.
37. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry*. 1999;156(7):1000-6.
38. Posternak MA, Solomon DA, Leon AC, Mueller TI, Shea MT, Endicott J, et al. The naturalistic course of unipolar major depression in the absence of somatic therapy. *J Nerv Ment Dis*. 2006;19(5):324-9.
39. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003;289(23):3095-105.

40. Wells KB, Stewart A, Hays RD, Burnam MA, Rogers W, Daniels M, et al. The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA*. 1989;262(7):914-9.
41. Evans DL, Charney DS, Lewis L, Golden RN, Gorman JM, Krishnan KR, et al. Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry*. 2005;58(3):175-89.
42. Ormel J, Von Korff M, Van den Brink W, Katon W, Brilman E, Oldehinkel T. Depression, anxiety, and social disability show synchrony of change in primary care patients. *Am J Public Health*. 1993;83(3):385-90.
43. Johnson J, Weissman MM, Klerman GL. Service utilization and social morbidity associated with depressive symptoms in the community. *JAMA*. 1992;267(11):1478-83.
44. CID 10 - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - Organização Mundial de Saúde. São Paulo 2008.
45. Batistoni SST, Néri AL, Cupertino AP. Validade e confiabilidade da versão brasileira da Center for Epidemiological Scale – Depression (CES-D) em idosos brasileiros. *Psico-USF*. 2010;15(1):13-22.
46. Radloff LS. The CES-D Scale: A self-report depressive scale for research in the general population. *Journal of Applied Psychological Measurement*. 1977;1:385-401.
47. Malcomson KG. Globus hystericus vel pharyngis (a reconnaissance of proximal vagal modalities). *J Laryngol Otol*. 1968;82:219-30.
48. Siupsinskiene N, Adamonis K, Toohill RJ. Quality of life in laryngopharyngeal reflux patients. *Laryngoscope*. 2007;117(3):480-4.
49. Oyer SL, Anderson LC, Halum SL. Influence on anxiety and depression on the predictive value of the reflux symptom index. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2009;118(10):687-92.
50. Bezwoda W, Charlton R, Bothwell T, Torrance J, Mayet F. The importance of gastric hydrochloric acid in the absorption of nonheme food iron. *J Lab Clin Med*. 1978;92(1):108-16.
51. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol*. 2006;5:949-60.
52. Alpert JE, Mischoulon D, Nierenberg AA, Fava M. Nutrition and depression: focus on folate. *Nutrition*. 2000;16(7-8):544-6.
53. Penninx BWJH, Guralnik JM, Ferrucci L, Fried LP, Allen RH, Stabler SP. Vitamin B12 deficiency and depression in physically disabled older women: epidemiologic evidence from the Women's Health and Aging Study. *Am J Psychiatry*. 2000;157(5):715-21.
54. Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A, Meijer J, Kiliaan AJ, Breteler MM. Vitamin B12, folate, and homocysteine in depression: the Rotterdam Study. *Am J Psychiatry*. 2002;159(2099-101).
55. Carney MWP, Sheffield BF. Serum folic acid and B12 in psychiatric in-patients. *Psychol Med* 1978;8:139-44.
56. Shorvon S, Carney MWP, Chanarin I, Reynolds E. The neuropsychiatry of megaloblastic anaemia. *Br Med J*. 1980;281:1036-8.
57. Abou-Saleh MT, Coppen A. Serum and red blood cell folate in depression. *Acta Psychiatr Scand*. 1989;80:78-82.
58. Morris MS, Fava M, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH. Depression and folate status in the US population. *Psychother Psychosom*. 2003;72(59-60).
59. Carney MWP, Chary TKN, Laundry M, Bottiglieri T, Chanarin I, Reynolds RH, et al. Red cell folate concentrations in psychiatric patients. *J Affect Disord*. 1990;19(207-213).
60. Levitt AJ, Joffe RT. Folate, vitamin B12, and life course of depressive illness. *Biol Psychiatry*. 1989;25(867-72).

5 CAPÍTULO II – ARTIGO CIENTÍFICO

Depressão, parâmetros hematológicos e níveis sanguíneos de vitamina B12 em pacientes com refluxo faringo-laríngeo sob uso de inibidores de bomba de próton

Rebecca Heidrich Thoen Ribeiro¹, Fernando Ambros Ribeiro¹, Romeu Paulo Martins Silva¹, Miguel Júnior Sordi Bortolini¹, Mario da Silva Garrote-Filho², Nilson Penha-Silva²

1 Universidade Federal do Acre, Rio Branco, AC, Brasil

2 Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil

Resumo

O objetivo deste estudo foi avaliar e correlacionar índices hematimétricos, níveis de vitamina B₁₂ e depressão em pacientes com refluxo faringo-laríngeo (RFL) tratados com inibidor de bomba de próton (IBP). A população de estudo (n = 23) foi constituída por pacientes diagnosticados com refluxo faringo-laríngeo e tratados com duas doses diárias de Omeprazol 40 mg (80 mg ou dose plena) **entre dezembro de 2016 à fevereiro de 2017**. Os voluntários do estudo realizaram hemograma completo e dosagem de vitamina B₁₂ antes e após três e seis meses de tratamento, além de rastreio de depressão com a utilização do questionário do *Center of Epidemiologic Studies - Depression* (CES-D) antes e após 6 meses de tratamento, sendo considerados como sugestivos de depressão escores maiores que 16. A pontuação média da escala CES-D dos participantes do estudo no momento inicial diminuiu significativamente após seis meses de tratamento, o que significa melhora nos sintomas sugestivos de depressão. A diminuição nos escores da escala de CES-D foi associada a aumento nos valores de volume corpuscular médio (MCV), mas sem associação com os níveis de vitamina B₁₂. Entretanto, os níveis de vitamina B₁₂ também aumentaram significativamente após seis meses de tratamento com IBP.

Melhor citar o período de tempo apenas em material e métodos

Palavras-chave: Refluxo Faringo-Laríngeo; Inibidor de Bomba de Próton; Vitamina B12; Hemograma; Depressão

Introdução

Refluxo faringo-laríngeo (RFL) é definido como o fluxo retrógrado de conteúdo estomacal para a laringe e faringe, entrando este material em contato com o trato aerodigestivo superior (1). Sintomas típicos de RFL incluem disfonia, *globus* faríngeo disfagia leve, tosse crônica e pigarro (2); estima-se que até 15% das visitas ao otorrinolaringologista podem ser relacionadas à RFL (3).

Considerando a baixa especificidade do exame laringoscópico e baixa sensibilidade da pHmetria, o método mais aceito e utilizado na prática clínica para sugerir o diagnóstico de RFL é o tratamento empírico com inibidor de bomba de próton (IBP) (2, 4). Esses medicamentos são os mais potentes disponíveis para diminuição da acidez gástrica. Atualmente encontram-se entre os medicamentos mais prescritos, devido a sua alta eficácia e segurança. (5, 6). O tratamento empírico consiste em IBP duas vezes ao dia por 2-3 meses (7). Apesar da maioria dos pacientes apresentarem alguma melhora após 3 meses de tratamento, a resolução dos sintomas e melhora dos achados laríngeos geralmente ocorre após 6 meses (1, 8).

Além de prevenirem a via aérea superior da exposição ao ácido, os IBPs também reduzem o dano resultante da atividade enzimática da pepsina, que necessita um meio ácido para sua ativação (9). Apesar de estas drogas serem consideradas seguras e serem aprovadas para uso a longo prazo, alguns

questionamentos sobre a segurança do uso contínuo; especificamente em relação à absorção de vitaminas do complexo B, têm sido levantados (5, 10).

Estudos demonstram que o uso crônico (superior à 12 meses) de IBP diminui a absorção de vitamina B₁₂ (11, 12). Até mesmo o uso a curto prazo de IBP demonstrou diminuir a absorção de vitamina B₁₂ em estudos anteriores (11, 13, 14). Acredita-se que o uso crônico de inibidores de bomba de próton associe-se à deficiência de vitamina B₁₂ de duas formas: primeiro, pela diminuição da acidez gástrica, o que prejudica a liberação da vitamina B₁₂ das proteínas no estômago; segundo, pelo aumento do pH gástrico que favoreceria o crescimento de bactérias no intestino, diminuindo a absorção dessa vitamina (15, 16).

A deficiência de vitamina B₁₂ pode resultar em problemas hematológicos e neurológicos (15, 17). É classicamente associada à anemia megaloblástica e a alterações neuropsiquiátricas, como: parestesias, psicose, confusão mental e depressão (15, 18).

A relação positiva entre deficiência de vitamina B₁₂ e depressão seria decorrente do fato de que essa vitamina está envolvida na via metabólica que leva à formação de S-adenosil-metionina (SAM), agente metilante necessário no metabolismo de neurotransmissores (19-22).

A depressão é uma condição relativamente comum em pacientes com RFL. Estima-se que mais de 50% desses pacientes apresentem transtornos depressivos durante o curso do tratamento para o RFL, variando de distúrbios menores à severos (23). Uma das causas da depressão nesses pacientes seria a deficiência de vitaminas do complexo B, em especial a vitamina B₁₂ (19-21).

A depressão é um construto psicopatológico não avaliado diretamente por medidas objetivas. Sua identificação depende de relatos de comportamentos e sintomas considerados como integrantes de uma síndrome. Inventários e escalas que permitem registrar a presença e a frequência de sintomas depressivos foram construídos com o objetivo de rastrear, identificar e avaliar a intensidade e a forma de apresentação desses sintomas (24).

O objetivo deste estudo é avaliar e correlacionar índices hematimétricos, níveis de vitamina B₁₂ e depressão em pacientes com RFL tratados com IBP.

O objetivo pode ser melhorado. Não ficou clara a hipótese a ser testadas

Material e Métodos

Amostra

A amostra foi constituída por pacientes diagnosticados com refluxo faringo-laríngeo e tratados com IBP. Os pacientes foram atendidos no ambulatório de otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da cidade de Rio Branco, Estado do Acre, Brasil; de dezembro de 2016 à fevereiro de 2017. Este hospital trata-se de uma instituição pública ligada ao sistema único de saúde vingente no Brasil, sendo a referência para todos os pacientes encaminhados para avaliação otorrinolaringológica neste estado.

Critérios de inclusão incluem a presença de RFL, confirmada mediante exame de videolaringoscopia com sinais de refluxo faringo-laríngeo e sintomas clínicos relacionados. Outros critérios de inclusão incluem tratamento com IBP e idade acima de 18 anos.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Federal do Acre sob parecer número 1.806.320. Os indivíduos elegíveis assinaram termos de consentimento livre e esclarecido.

Citar a quantidade de voluntários, assim como dados antropométricos, como idade, peso, etc.

Não houve critérios de exclusão?

Avaliações hematológicas e terapia

Os pacientes do estudo que preencheram os critérios de inclusão e concordaram com sua participação voluntária na pesquisa realizaram hemograma completo e dosagem de vitamina B₁₂ a cada 3 meses em um período de 6 meses, totalizando 3 coletas. O tratamento com IBP consistiu no uso de duas doses diárias de Omeprazol 40 mg (80 mg ou dose plena).

O hemograma foi determinado através do método de impedância elétrica em analisador Abbot-cell-Dyn 3700 (Abbott Diagnostics Division, Mountain View, CA, EUA). As dosagens de vitamina B₁₂ foram feitas por eletroquimioluminescência em analisador Roche Cobas 6000 e601 (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, EUA). Foram considerados normais os valores de vitamina B₁₂ entre 211 e 926 pg/mL.

Rastreamento de depressão

Os pacientes foram submetidos a questionário de rastreamento de depressão *Center of Epidemiologic Studies - Depression* (CES-D) no início e término do tratamento, sendo considerados como sugestivos de depressão escores maiores que 16.

Análise de dados

Os dados foram analisados com a utilização do software SPSS 22 (IBM Corporation, Chicago, IL, EUA). A comparação entre os diferentes momentos do estudo foi feita com a utilização de ANOVA para medidas repetidas quando a distribuição de dados para aquela variável foi normal. Quando não houve distribuição normal em algum dos momentos do estudo ou quando houve violação da esfericidade, as comparações foram feitas mediante ANOVA de Friedman, seguidas da realização do pós-teste de Wilcoxon, devidamente ajustado com a correção de Bonferroni para evitar que a inflação do valor de *p* implicasse em ocorrência de erro do tipo 1.

Para a geração da matriz de correlação foram considerados todos os 3 momentos, totalizando um *n* de cerca de 69 medidas para cada variável. Inicialmente foi gerada uma matriz de Pearson e uma de Spearman, que posteriormente foram fundidas em uma única matriz. Na matriz final foram considerados os valores dos coeficientes *r* de Pearson ou ρ de Spearman, quando ambas as variáveis correlacionadas apresentaram distribuição normal ou quando uma ou ambas as variáveis correlacionadas apresentaram distribuição não-normal.

Resultados e Discussão

Dos 23 participantes do estudo, 20 eram do sexo feminino e 03 do sexo masculino, sendo a mediana (Q1 – Q3) de idade de 51.5 (38.5-59). Os valores das variáveis analisadas na população do estudo antes e depois de três e seis meses de tratamento estão apresentados na Tabela 1.

A literatura demonstra que depressão é mais encontrada em pacientes com refluxo faringo-laríngeo quando comparada a um controle (25, 26). Mais precisamente, em um desses estudos, constatou-se que após tratamento com omeprazol por 3 meses, estes pacientes demonstram melhora em diversos aspectos nos escores de qualidade de vida. No entanto, não se encontrou diferença significativa em relação ao escore do instrumento indicador de depressão (25).

Entretanto, no presente estudo a pontuação média da escala CES-D dos participantes no momento inicial do estudo foi de 14 (8.5-24.5) e a média depois de seis meses de tratamento foi de 9 (5-16), sendo esta diferença estatisticamente significativa (*p* = 0.01), o que significa melhora na pontuação média na escala de rastreamento de depressão (Tabela 1), possivelmente associada à melhora clínica dos pacientes após os 6 meses de tratamento.

A literatura sugere que os sintomas psiquiátricos e os de refluxo podem não ser mutualmente excludentes (23). Por um lado, depressão e ansiedade, podem agravar os sintomas de refluxo faringolaríngeo. Por outro lado, a própria presença do refluxo pode contribuir para um pior estado psicológico (27). Dessa forma, é muitas vezes difícil saber qual dos sintomas começou primeiro, o sintoma neuropsiquiátrico ou o sintoma de RFL. Mas, certamente, a questão é muito mais complexa, uma vez que mais de 50% dos pacientes sob tratamento de RFL com IBP desenvolvem depressão (23), que tem sido associada a deficiência de vitaminas do complexo B, em especial a vitamina B₁₂ (19-21).

Houve diminuição significativa ($p = 0.036$) do valor de RBC do momento 2 (4.69 ± 0.09) em relação ao momento 3 (4.46 ± 0.08). Entretanto, não foi observada diferença em relação à hemoglobina e hematócrito, apesar dessas duas variáveis terem apresentado forte correlação com RBC (Tabela 2).

O MCV teve aumento significativo ($p = 0.049$) do momento 2 (86.51 ± 0.86) para o momento 3 (88.81 ± 0.86). Também foi observado aumento significativo de MCH entre esses dois momentos (28.68 ± 0.39 e 29.53 ± 0.33 , respectivamente). Uma causa trivial de elevação nos valores de MCV são as deficiências de vitamina B₉ e/ou B₁₂ (28). Entretanto não houve diminuição nos níveis dessas vitaminas depois de seis meses de tratamento. Tampouco houve correlação significativa entre os valores de MCV e nem de MCH e os níveis sanguíneos daquelas vitaminas na população estudada (Tabela 2).

Estudo retrospectivo de usuários de IBP por mais de um ano revelou diminuição na média de hemoglobina, hematócrito e MCV. O autor sugere que a causa seria uma menor absorção de ferro pelos usuários de IBP (29), pois o ácido produzido no estômago facilita a absorção de ferro não-heme da dieta ao convertê-lo para sua forma ferrosa absorvível (30). Entretanto, ainda há poucos estudos na literatura que tenham investigado a associação entre uso crônico de IBP e deficiência de ferro.

No presente estudo, além de diminuição de RBC e aumento de MCV e MCH, também houve associação da diminuição de RBC como o aumento tanto de MCV quanto de MCH (Tabela 2), indicando tendência à anemia macrocítica com o aumento do tempo de tratamento com IBP, o que de fato poderia ser trivialmente atribuído a desenvolvimento de deficiência de vitamina B₉ e/ou B₁₂ (11). Entretanto, paradoxalmente, os níveis de vitamina B₁₂ aumentaram significativamente entre os momentos 1 (341, 262-410) e 3 (413.45, 293,1-553).

Metanálise de estudos de uso de IBP por 10 ou mais meses mostrou elevação do risco de desenvolvimento de deficiência de vitamina B₁₂ (31). Esta associação já foi demonstrada ser dose-dependente (11, 32). No entanto, essa deficiência pode não estar presente em tratamentos de curta duração (33), visto que pode levar anos até que ela se desenvolva em indivíduos com concentrações de vitamina B₁₂ normais.

Considerando que não são todos os estudos que encontraram a associação do uso de IBP com deficiência de vitamina B₁₂ (34), é levantada a hipótese que, apesar da alta dose de IBP utilizada no presente estudo, o tempo de uso pode não ter sido suficiente para promover diminuição significativa dos níveis séricos de vitamina B₁₂. Entretanto, não é possível explicar por que razão os pacientes obtiveram aumento significativo dessa vitamina após o tratamento ao invés de manter os níveis séricos de antes da terapia.

É importante destacar que a queda significativa nos escores da escala CES-D, ao fim de seis meses de tratamento com IBP (Tabela 1), como dito anteriormente, é condizente com um aumento dos níveis de vitamina B₁₂ depois de seis meses de estudo, uma vez que a depressão foi associada a deficiência de vitaminas do complexo B, em especial a vitamina B₁₂ (19-21).

O fato de ter havido associação significativa da diminuição nos escores da escala de CES-D com o aumento nos valores de MCV (Tabela 2) é condizente com a diminuição nos escores da escala CES-D e o aumento observado em MCV ao final de seis meses de

Deixar mais claro que a meta análise foi realizada por outros autores. Seria bom linkar essa informação com os resultados encontrados

tratamento com IBP. Entretanto, esses achados não confirmam resultados prévios da literatura de que o uso de IBP levaria a declínio na absorção de vitamina B₁₂, o que faria com que os valores de MCV e os escores da escala CES-D aumentassem simultaneamente.

A literatura não é absoluta em associar deficiência de vitamina B₁₂ com depressão. Diversos estudos, assim como o presente estudo, não encontraram essa relação (35-37), o que sugere que pesquisas nessa área devam ser continuadas para melhor elucidar essa questão.

No nosso estudo, diferentemente de outros que investigaram a associação de depressão com vitamina B₁₂, os pacientes estavam sendo tratados para RFL, que por si só já é um fator relacionado à depressão. Como os sintomas do RFL tendem a melhorar com o tratamento, isso pode ter sido um fator de confusão.

As limitações do estudo incluem o fato de que métodos mais específicos para diagnóstico precoce de deficiência de vitamina B₁₂ poderiam ter sido utilizados, tais como dosagem de homocisteína plasmática e de ácido metilmalônico, visto que a faixa de referência considerada normal da vitamina B₁₂ é muito ampla. Mesmo que o aumento de vitamina B₁₂ tenha sido significativo, os resultados ainda assim se mantiveram dentro da faixa de referência.

Outra grande limitação foi a não medição dos níveis de ferro sérico e de ferritina. Afinal, a redução da acidez estomacal pode diminuir a absorção de ferro, o que poderia resultar em anemia (29). No mínimo iria afetar as variáveis hematológicas, já que a diminuição do nível de ferro no organismo tende a provocar hipocromia e microcitose (38).

O uso de CES-D ao invés do diagnóstico clínico de depressão pode ter sido uma limitação na interpretação dos achados, mesmo que o CES-D já tendo sido utilizado em outros estudos com esse mesmo propósito (39).

Ainda, a baixa quantidade de homens no estudo, pode interferir nos resultados tanto pelo fato das perdas sanguíneas menstruais nas mulheres influenciar as variáveis analisadas quanto pelo fato das mulheres serem mais susceptíveis à depressão.

Finalmente, outros fatores de confusão, não reportados pelo paciente, tais como mudanças na dieta, utilização de suplementos vitamínicos e outros transtornos psiquiátricos poderiam interferir nos resultados.

Mais estudos precisam ser realizados para corroborar os achados apresentados tanto no presente estudo como já citados previamente na literatura científica, não apenas no que diz respeito ao uso de inibidores de bomba de próton e diminuição de vitamina B₁₂, como também em relação à associação entre deficiência dessa vitamina e depressão.

Conclusão

O uso de inibidor de bomba de próton (Omeprazol 80 mg/dia) durante 6 meses em pacientes com refluxo faringo-laríngeo levou à diminuição do número de RBC e aumento de MCV, MCH e vitamina B₁₂. Após seis meses de tratamento, houve melhora nos escores indicativos de sintomas de depressão (CES-D). A diminuição nos escores da escala CES-D foi associada à elevação nos valores de MCV, sem nenhuma relação com os níveis de vitamina B₁₂. Entretanto, os níveis de vitamina B₁₂ aumentaram significativamente após seis meses de tratamento com IBP.

Referências

1. Ford CN. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. *JAMA*. 2005;294(12):1534-40.
2. Abou-Ismaïl A, Vaezi MF. Evaluation of Patients with Suspected Laryngopharyngeal Reflux: A Practical Approach. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011;13(3):213-8.
3. Vaezi MF. Laryngitis: from the gastroenterologist's point of view. *Extraesophageal reflux*. San Diego: Plural; 2009. p. 37-47.
4. Sataloff RT, Hawkshaw MJ, Gupta R. Laryngopharyngeal reflux and voice disorders: an overview on disease mechanisms, treatments, and research advances. *Discov Med*. 2010(10):213-24.
5. Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term Safety Concerns with Proton Pump Inhibitors. *The American Journal of Medicine*. 2009;122(10):896-903.
6. IMS Health. A Review of the use of medicines in the United States in 2012 [Internet]. Available from: www.imshealth.com/deployedfiles/ims/Global/Content/Insights/IM2013.
7. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2008(135):1392-413.
8. Bove MJ, Rosen C. Diagnosis and management of laryngopharyngeal reflux disease. *Curr Opin Otolaryngol Head and Neck Surg*. 2006;14(3):116-23.
9. Dobhan R, Castell DO. Normal and abnormal proximal esophageal acid exposure: results of ambulatory dual-probe pH monitoring. *Am J Gastroenterol*. 1993;88(1):25-9.
10. Garnett WR. Considerations for long-term use of proton-pump inhibitors. *Am J Health Syst Pharm*. 1998;55:2268-79.
11. Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). *Ann Intern Med*. 1994;120:211-5.
12. Termanini B, Gibril F, Sutliff VE, Yu F, Venzon DJ, Jensen RT. Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B12 levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Med*. 1998;104:422-30.
13. Schenk BE, Festen HP, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, Meuwissen SG. Effect of short- and long-term treatment with omeprazole on the absorption and serum levels of cobalamin. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10(4):541-5.
14. Saltzman JR, Kemp JA, Golner BB, Pedrosa MC, Dallal GE, Russell RM. Effect of hypochlorhydria due to omeprazole treatment or atrophic gastritis on protein-bound vitamin B12 absorption. *J Am Coll Nutr*. 1994;13(6):584-91.
15. Kapadia C. Cobalamin (vitamin B12) Deficiency: Is it a Problem for Our Aging Population and Is the Problem Compounded by Drugs That Inhibit Gastric Acid Secretion? *J Clin Gastroenterol*. 2000;30(1):4-6.
16. Abraham NS. Proton pump inhibitors: potential adverse effects. *Curr Opin Gastroenterol*. 2002;28:615-20.
17. Durand P, Prost M, Loreau N, Lussier-Cacan S, Blache D. Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. *Lab Invest*. 2001;81(5):645-72.
18. Langan RC, Zawistoski KJ. Update on vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician*. 2011;83:1425-30.
19. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol*. 2006;5:949-60.
20. Alpert JE, Mischoulon D, Nierenberg AA, Fava M. Nutrition and depression: focus on folate. *Nutrition*. 2000;16(7-8):544-6.

21. Penninx BWJH, Guralnik JM, Ferrucci L, Fried LP, Allen RH, Stabler SP. Vitamin B12 deficiency and depression in physically disabled older women: epidemiologic evidence from the Women's Health and Aging Study. *Am J Psychiatry*. 2000;157(5):715-21.
22. Coppen A, Bolander-Gouaille C. Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B12. *J Psychopharmacol*. 2005;19(1):59-65.
23. Oyer SL, Anderson LC, Halum SL. Influence os anxiety and depression on the predictive value of the reflux symptom index. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2009;118(10):687-92.
24. Batistoni SST, Néri AL, Cupertino AP. Validade e confiabilidade da versão brasileira da Center for Epidemiological Scale – Depression (CES-D) em idosos brasileiros. *Psico-USF*. 2010;15(1):13-22.
25. Siupsinskiene N, Adamonis K, Toohill RJ. Quality of life in laryngopharyngeal reflux patients. *Laryngoscope*. 2007;117(3):480-4.
26. Young-Hoon J, Young-Su S, Chi-Un P. Relationship between Depression and Laryngopharyngeal Reflux. *Psychiatry Investig*. 2017;14(2):226-9.
27. Carrau RL, Khidr A, Crawley JA, Hillson EM, Davis JK, Pashos CL. The impact of laryngopharyngeal reflux on patient-reported quality of life. *Laryngoscope*. 2004;114:670-4.
28. Green R, Datta Mitra A. Megaloblastic Anemias: Nutritional and Other Causes. *Med Clin North Am*. 2017;101(2):297-317.
29. Sarzynski E, Puttarajappa C, Xie Y, Grover M, Laird-Fick H. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Anemia: A Retrospective Cohort Study. *Dig Dis Sci*. 2011;56:2349-53.
30. Bezwoda W, Charlton R, Bothwell T, Torrance J, Mayet F. The importance of gastric hydrochloric acid in the absorption of nonheme food iron. *J Lab Clin Med*. 1978;92(1):108-16.
31. Jung SB, Nagaraja V, Kapur A, Eslick GD. Association between vitamin B12 deficiency and long-term use of acid lowering agents: a systematic review and meta-analysys. *Intern Med J*. 2015;45(4):409-16.
32. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA*. 2013;310:2435-42.
33. Valuck RJ, Ruscini JM. A case-control study on adverse effects: H2 Blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. . *J Clin Epidemiol*. 2004;57:422-8.
34. den Elzen WP, Groeneveld Y, de Ruijter W, Souverriijn JH, le Cessie S, Assendelf WJ, et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;15(27):491-7.
35. Sachdev PS, Parslow RA, Lux O, Salonikas C, Wen W, Naidoo D, et al. Relationship of homocysteine, folic acid and vitamin B12 with depression in a middle-aged community sample. *Psychological Medicine*. 2005;35:529-38.
36. Eussen SJ, Ferry M, Hininger I, Haller J, Matthys C, Dirren H. Five years changes in mental health and associations with vitamin B12/folate status of elderly Europeans. *J Nutr Health Aging*. 2002;6(1):43-50.
37. Beydoun MA, Shroff MR, Beydoun HA, Zonderman AB. Serum folate, vitamin B12, and homocysteine and their association with depressive symptoms among U.S adults. *Psychosom Med*. 2010;72(9):862-73.
38. Van Vranken M. Evaluation of microcytosis. *Am Fam Physician*. 2010;82(9):1117-22.
39. Ramos MI, Allen LH, Haan MN, Green R, Miller JW. Plasma folate concentrations are associated with depressive symptoms in elderly Latina women despite folic acid fortification. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(4):1024-8.

Tabela 1. Características de base e níveis de variáveis hematológicas, de vitaminas B₉ e B₁₂ e escores de depressão nos outros momentos do estudo

	Reference Range	M1	M2	M3
Age (years)	-	51.5 (38.5 - 59)	-	-
Height (m)	-	1.55 (1.52 - 1.6)	-	-
CES-D (AU)	0-60	14 (8.5 - 24.5)		9 (5 - 16)
Weight (kg)	-	67.8 ± 2.39	66.8 ± 2.47	66.52 ± 2.27
RBC	M(4.5-6.1) F(3.9-5.4) milhões	4.68 ± 0.1	4.69 ± 0.09*	4.56 ± 0.08*
Hb	M(12.8-16.3) F(11.3-14.5) g/dL	13 (12.6 - 14.4)	13.2 (12.6 - 14.3)	13.1 (12.7 - 14.3)
Ht	M(40-54) F(36-48)%	39.5 (38.1 - 42.6)	39.8 (38.6 - 43.6)	39.5 (38.5 - 42.6)
MCV	78-100 fL	87.24 ± 0.9	86.51 ± 0.86*	88.81 ± 0.86*
MCH	26-32 fL	29.03 ± 0.41	28.68 ± 0.39*	29.53 ± 0.33*
MCHC	31-36 g/dL	33.3 (32.64 - 33.77)	32.9 (32.64 - 33.67)	33.25 (33.02 - 33.7)
RDW	11.5-15.5 %	12.15 (12.15 - 12.15)	15.85 (15.4 - 16)	14.95 (13.85 - 15.2)
Plt	150-450/ mm ³	226741.18 ± 6561.54	230434.78 ± 7096.13	233090.91 ± 9566.33
Leucocyte	4000-11000 /mm ³	7161.25 ± 542.02	6427.39 ± 308.39	6461.82 ± 288.48
Vitamin B9	3.1-17.5 ng/mL	10.7 ± 0.75	10.91 ± 0.44	13.08 ± 0.9
Vitamin B12	211-926 pg/mL	341 (262 - 410)*	313 (253 - 503)	413.45 (293.1 - 553*)

Abbreviations: CESD: Center of Epidemiologic Studies Depression Scale; RBC: Red Blood Cells; Hb: Hemoglobin; Ht: hematocrit; MCV: Mean Corpuscular Volume; MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin; RDW: Red Cell Distribution Width; Plt: Platelet.

Valores com distribuição normal e não normal foram apresentados, respectivamente, como média ± SD e mediana (Q1 – Q3).

* p < 0.05 indicando diferença estatisticamente significativa entre momentos do estudo quando comparados por ANOVA para medidas repetidas, (para dados com distribuição normal) e ANOVA de Friedman, com pós-teste de Wilcoxon e aplicação da correção de Bonferroni (para dados com distribuição não normal).

Tabela 2. Matriz de correlações de Spearman ou Pearson para todos os pares de variáveis com distribuição não normal (0) ou normal (1) consideradas no estudo

Variable		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
Distribution		0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	
1	Age	0	1.0														
2	Height	0	-0.2*	1.0													
3	CESD	0	-0.2	0.0	1.0												
4	Weight	1	-0.2	0.8 [§]	0.3	1.0											
5	RBC	1	-0.1	0.2	0.1	0.4 [§]	1.0										
6	Hemoglobin	0	-0.2	0.4 [§]	0.0	0.5 [§]	0.8 [§]	1.0									
7	Hematocrit	0	-0.1	0.4 [§]	0.0	0.5 [§]	0.8 [§]	0.9 [§]	1.0								
8	MCV	0	0.0	0.2	-0.3*	0.1	-0.4 [§]	0.1	0.1	1.0							
9	MCH	1	-0.1	0.2	-0.3	0.1	-0.3*	0.3*	0.2	0.9 [§]	1.0						
10	MCHC	0	-0.3*	0.1	0.1	0.1	0.1	0.5 [§]	0.2	0.2*	0.5 [§]	1.0					
11	RDW	1	-0.2	-0.2	0.2	0.0	-0.1	-0.3	-0.2	-0.4*	-0.4	-0.3	1.0				
12	Platelets	1	0.0	0.0	-0.1	0.0	-0.2	-0.3*	-0.3*	-0.1	-0.1	-0.2	-0.3	1.0			
13	Leucocyte	1	0.0	0.2	-0.2	0.1	0.2	0.2	0.2	0.0	0.0	-0.1	0.0	0.3*	1.0		
14	Vitamin B9	0	0.2	-0.1	-0.2	-0.3*	-0.2	-0.1	-0.1	0.0	0.0	-0.1	0.0	0.0	-0.1	1.0	
15	Vitamin B12	0	0.0	-0.1	-0.1	0.0	0.0	-0.1	-0.1	0.0	0.0	0.0	0.2	0.2	0.3*	0.3*	1.0

* $p < 0.05$; [§] $p < 0.01$.

Abbreviations: CESD: Center of Epidemiologic Studies Depression Scale; RBC: Red Blood Cells; MCV: Mean Corpuscular Volume; MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin; RDW: Red Cell Distribution Width.

Valores apresentados na coluna distribution: 0 se refere a valores ρ de Spearman, 1 se refere a valores r de Pearson.

6 ANEXOS

Anexo 1 – Questionário CES-D de rastreio populacional de depressão

ESCALA DE RASTREAMENTO POPULACIONAL PARA DEPRESSÃO (CES-D)

Nome: _____ Idade: _____ Data: ____/____/____

Abaixo está uma lista de tipos de sentimentos e comportamentos. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Identifique a frequência com que você tenha se sentido ou se comportado desta maneira durante a **última semana, incluindo hoje**, colocando um "x" no espaço correspondente, na mesma linha de cada sentimento ou comportamento.

	Raramente menos que 1 dia	Durante pouco tempo 1 ou 2 dias	Durante um tempo moderado 3 a 4 dias	Durante a maior parte do tempo 5 a 7 dias
1. Senti-me incomodado com coisas que habitualmente não me incomodam				
2. Não tive vontade de comer; tive pouco apetite				
3. Senti não conseguir melhorar meu estado de ânimo mesmo com a ajuda de familiares e amigos				
4. Senti-me, comparando-me às outras pessoas, tendo tanto valor quanto a maioria delas				
5. Senti dificuldade em me concentrar no que estava fazendo				
6. Senti-me deprimido				
7. Senti que tive que fazer esforço para dar conta de minhas tarefas habituais				
8. Senti-me otimista com relação ao futuro				
9. Considerei que minha vida tinha sido um fracasso				
10. Senti-me amedrontado				
11. Meu sono não foi repousante				
12. Estive feliz				
13. Falei menos que o habitual				
14. Senti-me sozinho				
15. As pessoas não foram amistosas comigo				
16. Aproveitei minha vida				
17. Tive crises de choro				
18. Senti-me triste				
19. Senti que as pessoas não gostavam de mim				
20. Não consegui levar adiante minhas coisas				