

ANÁLISE QUALITATIVA DAS ALTERAÇÕES ANATOMOPATOLÓGICAS NA MUCOSA GÁSTRICA DECORRENTES DA TERAPÊUTICA PROLONGADA COM INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS: ESTUDOS EXPERIMENTAIS X ESTUDOS CLÍNICOS

Qualitative analysis of anatomopathological changes of gastric mucosa due to long term therapy with proton pump inhibitors: experimental studies x clinical studies

Iure Kalinine Ferraz de **SOUZA**¹, Alcino Lázaro da **SILVA**², Alex Júnior de **ARAÚJO**³,
Fernanda Carolina Barbosa **SANTOS**³, Bernardo Pinto Coelho Keuffer **MENDONÇA**¹

Trabalho realizado no ¹Setor Propedêutico-Cirúrgico da Escola de Medicina da Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, MG, Brasil; ²Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil; e ³Universidade José do Rosário Vellano, Belo Horizonte, MG, Brasil.

RESUMO – Introdução: Há algumas décadas o uso prolongado de inibidores de bomba de prótons tem tido ampla aplicação no tratamento de doenças gastrointestinais. Desde então, entretanto, vários estudos têm alertado para o possível desenvolvimento de alterações anatomopatológicas da mucosa gástrica, decorrentes do uso prolongado desta modalidade terapêutica. Estudos clínicos e experimentais recentes sugerem que estas alterações teriam relação com o desenvolvimento não só de lesões pré-neoplásicas mas, também, de tumores gástricos. **Objetivo:** Apresentar uma análise qualitativa das alterações anatomopatológicas da mucosa gástrica decorrentes do uso prolongado dos inibidores da bomba de prótons. **Métodos** – Foram utilizados os descritores inibidores da bomba de prótons, lesões pré-neoplásicas e neoplasias gástricas para revisão não sistemática narrativa da literatura, com base nas plataformas Medline, Lillacs e Scielo. Foram selecionados 12 artigos, dentre estudos clínicos (9) e experimentais (3), para análise qualitativa dos resultados apresentados. **Resultados:** A supressão ácida gástrica por altas doses de inibidores de bomba de prótons induz hipergastrinemia e o consequente aparecimento de tumores neuroendócrinos, em modelos animais. As alterações morfológicas encontradas nestes estudos experimentais foram: hiperplasia de células enterocromafins like, tumor neuroendócrino, atrofia, metaplasia e adenocarcinoma. Os estudos em humanos, entretanto, apesar de demonstrarem hiperplasia de células enterocromafins like, tumores neuroendócrino e atrofia gástrica, não identificaram metaplasia gástrica ou adenocarcinoma. **Conclusão** Apesar de não ser possível afirmar que o tratamento prolongado com inibidores de bomba de prótons induza ao aparecimento ou acelere o desenvolvimento do câncer gástrico, em humanos, vários autores sugeriram que a administração prolongada poderia promover o desenvolvimento do câncer gástrico. Dessa forma, as evidências demonstradas no modelo animal, bem como o grande número de pacientes que fazem ou que farão tratamento prolongado com esta classe de medicamentos, alertam para necessidade de seu uso mais criterioso, bem como, justificam a manutenção desta importante linha de pesquisa.

DESCRIPTORIOS - Inibidores da bomba de prótons. Lesões pré-cancerosas. Neoplasias gástricas

Correspondência:

Iure Kalinine Ferraz de Souza.
Email: iurekalinine@gmail.com

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 30/01/2013
Aceito para publicação: 30/05/2013

ABSTRACT – Introduction: For a few decades the long-term use of proton pump inhibitors has had wide application in the treatment of several gastrointestinal diseases. Since then, however, several studies have called attention to the possible development of anatomical and pathological changes of gastric mucosa, resulting from the long term use of this therapeutic modality. Recent experimental and clinical studies suggest that these changes have connection not only to the development of precancerous lesions, but also of gastric tumors. **Objective:** To present a qualitative analysis of anatomical and pathological changes of gastric mucosa resulting from the long-term use of proton pump inhibitors. **Method:** The headings used were: proton pump inhibitors, precancerous lesions and gastric neoplasms for a non systematic review of the literature, based on Medline, Lillacs and Scielo. Twelve articles were selected from clinical (9) and experimental (3) studies, for qualitative analysis of the results. **Results:** The gastric acid suppression by high doses of proton pump inhibitors induces hypergastrinemia and the consequent emergence of neuroendocrine tumors in animal models. Morphological changes most often found in these experimental studies were: enterochromaffin-like

cell hyperplasia, neuroendocrine tumor, atrophy, metaplasia and adenocarcinoma. In the studies in humans, however, despite enterochromaffin-like cell hyperplasia, the other effects, neuroendocrine tumor and gastric atrophy, gastric metaplasia and adenocarcinoma, were not identified. **Conclusion:** Although it is not possible to say that the long-term treatment with proton pump inhibitors induces the appearance or accelerates the development of gastric cancer in humans, several authors have suggested that prolonged administration of this drug could provoke the development of gastric cancer. Thus, the evidence demonstrated in the animal model as well as the large number of patients who do or will do a long-term treatment with proton pump inhibitors, justifies the maintenance of this important line of research.

HEADINGS - Proton pump inhibitors.
Precancerous conditions. Stomach
Neoplasms.

INTRODUÇÃO

Há algumas décadas o uso prolongado de inibidores de bomba de prótons (IBP) tem tido ampla aplicação no tratamento de diversas doenças gastrointestinais, tais como a doença do refluxo gastroesofágico, a úlcera cloridropéptica, as gastrites e as dispepsias não ulcerosas. Recentemente, entretanto, alguns estudos têm relacionado esta modalidade terapêutica com o desenvolvimento de alterações anatomopatológicas na mucosa gástrica. Talvez as mais controversas destas alterações sejam a atrofia glandular, a metaplasia intestinal e a hiperplasia de células neuroendócrinas. Estudos clínicos e experimentais sugerem que estas alterações teriam relação com o desenvolvimento de tumores gástricos^{19,21,29}.

Segundo estes estudos experimentais, um dos prováveis mecanismos carcinogênicos envolvidos seria a hipergastrinemia acentuada, secundária à hipocloridria medicamentosa. A gastrina exerceria efeitos tróficos sobre as células enteroendócrinas (enterocromafins like - ECL) levando à hiperplasia e, posteriormente, ao desenvolvimento de tumores carcinóides. Outro mecanismo estaria relacionado à uma fonte endógena de compostos N-Nitrosos, potencialmente carcinogênicos, com importante organotropismo para a mucosa gástrica. Estes compostos seriam formados a partir da redução de nitratos em nitritos, pela produção de nitroredutases bacterianas. As principais bactérias envolvidas com esse processo seriam a *Escherichia coli* e a *Pseudomonas*, cuja proliferação seria estimulada pelo regime de hipocloridria prolongada. Além disso, acredita-se que estes compostos nitrosos e seus metabólitos estejam relacionados com a inibição da vitamina C e de outros antioxidantes que protegem o DNA^{4,21,23,27,29}.

Segundo Muller *et al.*²⁴ a gastrite crônica atrofica, um potencial estágio tardio da infecção gástrica pelo *Helicobacter pylori* (Hp), eleva o risco de desenvolvimento de câncer gástrico em até seis vezes.

Recentemente alguns estudos clínicos têm associado o uso prolongado de IBP com piora progressiva das gastrites do corpo, em pacientes infectados por Hp^{10,19,26,29}.

O presente estudo tem como objetivo apresentar análise qualitativa das alterações anatomopatológicas da mucosa gástrica decorrentes do uso prolongado dos IBP, enfatizando a importante controvérsia que ainda existe sobre este tema.

MÉTODO

Foram utilizados os descritores inibidores da bomba de prótons, lesões pré-neoplásicas e neoplasias gástricas para revisão não sistemática narrativa da literatura, com base nas plataformas Medline, Lillacs e Scielo. Foram selecionados 12 artigos, dentre estudos clínicos (9) e experimentais (3), para análise qualitativa dos resultados.

Estudos experimentais

Souza *et al.*²⁹ estudaram, por 15 semanas, 40 ratos Wistar machos distribuídos em quatro grupos: G1 (controle), G2 (N-Nitroso-N-Methylurea + pantoprazol®), G3 (pantoprazol®) e G4 (N-Nitroso-N-Methylurea). O pantoprazol® foi administrado 2x/sem (14 mg/kg de peso, i.p.) e a NMU oferecida, ad libitum, diluída na água de beber (100 µg/ml). Na última semana foram feitas análises histológicas e computadorizadas das áreas de mucosa gástrica com células parietais, com células principais e de mucosa não oxíntica do estômago. Estudou-se, ainda, o padrão histológico da mucosa, com ênfase na identificação e na intensidade das seguintes alterações: inflamação, atrofia, metaplasia e displasia.

Hagiwara *et al.*¹² investigaram se havia piora na atrofia do corpo gástrico em ratos *Mongolian gerbils* após longo período de administração de IBP. Foram separados em quatro grupos (n=15/grupo): 1) Hp (ATCC43504); 2) Omeprazol®+Hp; 3) Hp; 4) Controle. Os ratos tiveram acesso a alimentos contendo omeprazol® (100 mg/kg/dia) durante seis meses. Depois disso, os estômagos foram removidos e cortados em nove secções (seis no fundo e três no antro). A atrofia do corpo gástrico foi avaliada pela ausência de células parietais nas seis secções do fundo gástrico. Calculou-se a percentagem da área livre de células parietais, e em seguida, estadiou-se o grau de atrofia.

Tsukamoto *et al.*³⁰, estudaram a influência do uso de IBP's no desenvolvimento de tumores a partir de análise

histológica, imunoistoquímica e sorológica de estômagos de ratos *Mongolian gerbils* infectados e não infectados por Hp. No total 53 animais foram divididos em seis grupos: Hp 25IBP, Hp 5IBP, Hp, 25IBP, 5IBP e Controle. O grupo "Hp 25IBP" foi infectado com Hp e recebeu o IBP (lansoprazol®) em 25 mg/kg/dia. O grupo "Hp 5IBP", também infectado com Hp e recebeu 5 mg/kg/dia de lansoprazol®. Depois de 50 ou de 100 semanas, os animais foram sacrificados e as amostras do estômago glandular foram avaliadas histologicamente e fenotipicamente, utilizando anticorpos contra a cromogranina A, gastrina e polipeptídeo inibitório gástrico. Os níveis séricos de gastrina também foram examinados.

Estudos clínicos

Hage *et al.*¹⁰ estudaram por cerca de oito anos, 25 pacientes com esclerose sistêmica progressiva e 16 pacientes com síndrome de Zollinger Ellison, que fizeram uso contínuo de omeprazol® (20 a 160 mg). Os pacientes foram avaliados de seis a 12 meses por endoscopia digestiva, fizeram estudo histopatológico de biópsias da mucosa gástrica e dosagem sérica de gastrina.

Rindi *et al.*²⁶ estudaram, por cinco anos, pacientes em tratamento prolongado com IBP, para doença do refluxo gastroesofágico. Destes, 43 receberam rabeprazol® 20mg, 44 rabeprazol® 10 mg e 36 omeprazol® 20mg. Durante o período de estudo, foram realizadas endoscopias com biópsia da mucosa gástrica, para estudo histopatológico, pesquisa de Hp e de células ECL.

Bardhan *et al.*⁰ com a finalidade de verificarem a eficácia e segurança do uso contínuo de pantoprazol®, estudaram pacientes com úlcera péptica ou esofagite erosiva refratária a antagonistas dos receptores H2 ou omeprazol®, e aqueles que possuíam doença agressiva (múltiplas recaídas e complicações). Após a cura das lesões prévias (úlceras e esofagite erosiva), os pacientes iniciaram o tratamento de manutenção, com pantoprazol® 40 mg/dia por no máximo cinco anos. Eles foram observados a cada três e seis meses avaliando-se endoscopicamente a histologia do corpo e antro gástrico, presença de gastrite, infecção por Hp e alterações nas ECL's. Também foi avaliado o nível sérico de gastrina.

Lundell *et al.*¹⁹ estudaram, por sete anos, 215 pacientes portadores de doença do refluxo gastroesofágico. Destes, 98 foram submetidos a tratamento cirúrgico (funduplicatura gástrica) e 117 tratados com omeprazol® (20 a 40 mg). Todos os pacientes foram avaliados, endoscopicamente, nos anos 1, 3, 5, e 7.

Jalving *et al.*¹⁵ com o propósito de determinar se o surgimento de pólipos glandulares fúndicos estava associado ao uso de IBP, avaliaram através da esofagogastroduodenoscopia o surgimento de pólipos de glândulas fúndicas em pacientes que fizeram uso prolongado (>1 ano) de IBP's. Foram realizadas biópsias dos pólipos glandulares fúndicos e da mucosa

gástrica. Também foi avaliada a presença de hiperplasia das células parietais, a protrusão destas células e a formação de cistos glandulares.

Hongo e Fujimoto¹⁴ com o objetivo de investigar a formação de pólipos de glândulas fúndicas e pólipos hiperplásicos gástricos durante o uso prolongado de IBP trataram com rabeprazol® 10 mg/dia, durante aproximadamente dois anos, os pacientes portadores de esofagite de refluxo. Utilizou-se endoscopia periodicamente (semanas 1, 24, 52, 76 e 104) e biópsia gástrica para avaliar presença de pólipos gástricos, atrofia da mucosa, infecção por Hp e nível sérico de gastrina.

Fujimoto *et al.*⁹ para avaliarem a eficácia e segurança de um IBP, estudaram, por dois anos, pacientes que faziam uso diário de rabeprazol® 10 mg, como terapia de manutenção para esofagite de refluxo. Os pacientes foram avaliados, nas semanas 1, 24, 52, 76 e 104 através de endoscopia digestiva, estudo histológico (presença de atrofia e lesões polipóides) e dosagem sérica de gastrina.

Brunner *et al.*³ para avaliar a tolerabilidade e eficácia do uso contínuo de um IBP, trataram com pantoprazol® (40 a 80 mg/dia), por quatro a doze semanas, pacientes adultos com lesões agudas decorrentes de úlcera péptica ou da doença do refluxo gastroesofágico. Após confirmar endoscopicamente a cura destas lesões, estes pacientes receberam tratamento de manutenção diário com pantoprazol® (40 a 160 mg/dia) durante 15 anos. A avaliação da segurança do medicamento foi feita através da endoscopia, exames clínicos, investigações laboratoriais, nível sérico de gastrina, histologia da mucosa gástrica e quantificação das células da mucosa endócrina.

Fiocca *et al.*⁷ estudaram a mucosa gástrica endócrina e exócrina de pacientes portadores de doença do refluxo gastroesofágico submetidos à operação antirrefluxo e que receberam tratamento contínuo com esomeprazol® (20 a 40 mg) por cinco anos. A cada dois anos foram realizadas biópsias endoscópicas da mucosa antral e do corpo gástrico. Também foram avaliados os níveis de gastrina e de cromogranina A.

RESULTADOS

Níveis séricos de gastrina

Bardhan *et al.*¹ verificaram que o nível mediano de gastrina em pacientes infectados pelo Hp foram consideravelmente elevados. Tsukamoto *et al.*³⁰ mostraram que, nos ratos infectados pelo Hp e que foram administradas doses elevadas de IBP, apresentaram aumento significativo nos níveis séricos de gastrina, porém, o mesmo não foi observado nos que receberam baixas doses de IBP. Fujimoto *et al.*⁹ observaram que o nível sérico de gastrina aumentou até a 24ª semana, porém, se manteve estável até

o fim do estudo. Brunner *et al.*¹, demonstraram aumento significativo no nível médio de gastrina em pacientes que fizeram uso contínuo de pantoprazol®, porém, essa alteração não foi associada à alterações significativas da mucosa gástrica, de relevância clínica.

Densidade de ECL's /Tumores carcinóides

Hage *et al.*¹⁰, demonstraram que pacientes sem hipersecreção ácida e sem hipergastrinemia, após o tratamento prolongado com omeprazol®, não apresentaram proliferação significativa das ECL's e não houve surgimento de tumores carcinóides. Após o mesmo tratamento, entretanto, nos portadores da síndrome de Zollinger-Ellison verificou-se proliferação das ECL e surgimento de tumores carcinóides. Também observou-se neste último grupo, alta concentração sérica de gastrina associada à gastrite crônica e infecção pelo Hp. Rindi *et al.*²⁶ confirmaram forte associação entre a hipergastrinemia e a hiperplasia das ECL's. Este estudo, entretanto, não demonstrou associação ou evolução desta alteração para displasia ou câncer, após uso contínuo de omeprazol® ou de rabeprazol®. Verificou-se, ainda, que o principal fator associado à gastrite foi a presença de Hp, porém essa bactéria não pareceu ter forte influência sobre a extensão da proliferação das ECL. Bardhan *et al.*¹ demonstraram que o número total de células endócrinas no antro teve pouca variação ao longo do estudo. Já no corpo gástrico, verificou-se redução de 1/3 destas células. A contagem de células produtoras de gastrina mostrou pouca alteração no antro, e os valores tenderam a ser mais baixos no grupo infectado pelo Hp. As ECL's e as células produtoras de somatostatina estavam presentes em pequenas quantidades, em todos os casos. Lundell *et al.*¹⁹ concluíram que pacientes em uso prolongado de omeprazol® (20 a 40 mg) apresentaram aumento linear e difuso das ECL's, em especial naqueles infectados pelo Hp, onde se identificou inflamação consistente da mucosa gástrica acompanhada, em alguns casos, de atrofia glandular. Não foram observadas, entretanto, alterações celulares metaplásicas significativas. Nos pacientes Hp negativos não houve alteração na mucosa exócrina oxíntica. Tsukamoto *et al.*³⁰, ao usar lansoprazol® em ratos *Mongolian gerbils* observaram o surgimento de tumor neuroendócrino; no entanto não houve efeito sinérgico entre infecção por Hp e a administração de alta dose de IBP. Fujimoto *et al.*⁹ ao avaliarem a histologia da mucosa gástrica, em humanos, verificou aumento no percentual das células G e ausência de tumores carcinóides. Brunner *et al.*¹ ao estudarem a densidade das ECL's constataram aumento inicial durante os três primeiros anos e estabilização em seguida. Não foi observado aumento no risco de malignidade destas células. Fiocca *et al.*⁷ confirmaram aumento significativo da densidade de células ECL, após o uso contínuo de esomeprazol® associado ao aumento da circulação de gastrina e cromogranina A. Não houve, porém, crescimento de ECL displásicas ou neoplásicas.

Gastrite crônica/atrofia metaplasia

Souza *et al.*²⁹, estudando os efeitos do uso prolongado de pantoprazol®, demonstraram redução significativa da área de mucosa gástrica oxíntica (com células parietais e principais) e aumento significativo da área da mucosa gástrica não oxíntica no estômago de ratos Wistar. Bardhan *et al.*¹ revelaram que a gastrite crônica diminuiu na região do antro e aumentou no corpo, região esta que também apresentou alterações atróficas. As modificações mais acentuadas foram encontradas nos pacientes infectados com Hp. Hagiwara *et al.*¹¹ verificaram atrofia gástrica significante nos ratos infectados por Hp que receberam omeprazol®. Neste mesmo grupo a presença de adenocarcinoma foi mais expressiva quando comparado com o grupo apenas infectado pelo Hp. Fujimoto *et al.*⁹ demonstraram que houve leve progressão da atrofia da mucosa gástrica, principalmente nos pacientes infectados pelo Hp. Brunner *et al.*¹ ao avaliar histologicamente o corpo gástrico demonstraram aumento no grau de atrofia em pacientes Hp positivos nos primeiros anos de tratamento, seguido de regressão ao final do estudo. Já os pacientes Hp negativos mantiveram durante todo o estudo baixo grau de atrofia. No antro gástrico houve diminuição consistente da atrofia gástrica nos pacientes infectados pelo Hp e aumento inicial com posterior declínio da atrofia, nos não infectados pelo Hp. Não foram encontradas alterações metaplásicas significativas em ambas as regiões do estômago. Fiocca *et al.*⁷ verificaram que a prevalência de lesões atróficas e de metaplasia intestinal estiveram presentes, porém, foram pouco significativas no grupo de pacientes que fizeram uso prolongado de esomeprazol®.

Atividade inflamatória na mucosa gástrica

Brunner *et al.*¹ constataram que o infiltrado linfoplasmocitário diminuiu no decorrer do tratamento com pantoprazol®, tanto no corpo quanto no antro gástrico; porém, os pacientes Hp positivos apresentaram valores maiores quando comparados aos Hp negativos. Pacientes que apresentaram erradicação do Hp ao longo do estudo demonstraram regressão significativa da gastrite do corpo e antro. Fiocca *et al.*⁷ demonstraram que indivíduos infectados pelo Hp, apresentaram redução significativa da atividade inflamatória da mucosa do antro, após três anos de terapia com esomeprazol®. Porém, não foram encontradas alterações inflamatórias significativa no corpo gástrico destes pacientes.

Pólipos glandulares fúndicos e hiperplásicos

Jalving *et al.*¹⁵ demonstraram que o uso prolongado de IBP quadruplica o risco de formação de pólipos glandulares fúndicos, principalmente em pacientes não infectados por Hp. No entanto, o surgimento dos pólipos glandulares fúndicos não está associado às lesões displásicas. Verificou-se, ainda, que o uso contínuo dos IBP's está associado à hiperplasia e à hipertrofia das células parietais, bem como à formação de cistos glandulares.

Hongo e Fujimoto¹⁴ verificaram que os pacientes infectados por Hp apresentaram menor incidência de pólipos glandulares fúndicos, quando comparados aos não infectados. Já os pólipos hiperplásicos gástricos ocorreram mais em pacientes com níveis séricos de gastrina elevados e naqueles infectados pelo Hp. Fujimoto *et al.*⁹ observaram poucos casos de pólipos glandulares fúndicos e hiperplásicos, nos pacientes que fizeram uso diário de rabeprazol®. Fiocca *et al.*⁷ evidenciaram, nos indivíduos não infectados pelo Hp, protrusão e dilatações microcísticas nas células parietais. O mesmo ocorreu nos indivíduos Hp positivos, porém, em menor expressividade.

DISCUSSÃO

Tsakamoto *et al.*³⁰ demonstraram que a supressão do ácido gástrico por altas doses de IBP induz hipergastrinemia e o consequente aparecimento de tumores neuroendócrinos em animais. A inibição maciça sustentada de ácido clorídrico juntamente com a hipergastrinemia resulta em alterações morfológicas importantes como a hiperplasia de células ECL, que pode ser um dos fatores iniciais para o surgimento de tumor neuroendócrino¹.

É conhecido que a acidez intragástrica regula a liberação de gastrina a partir das células G do antro, através de um mecanismo de feedback negativo, exercendo efeito trófico direto nas ECL. Tem sido demonstrado que a supressão ácida prolongada leva ao aumento da prevalência da hiperplasia das células ECL, mais proeminente em indivíduos infectados pelo Hp quando comparado àqueles não infectados. Estudos sugerem que a alta concentração sérica de gastrina associada à gastrite crônica e infecção pelo Hp acelerariam a proliferação celular das ECL^{3,7,10}.

Porém, a relação entre tumor carcinóide de estômago e hipergastrinemia induzida por IBP ainda não foi bem elucidada em humanos, apesar de vários estudos clínicos demonstrarem que nestes também ocorre o efeito trófico exercido pela hipergastrinemia, decorrente da hipocloridria, após uso contínuo de IBP, sobre as células ECL. Ainda há controvérsias sobre a influência da infecção por Hp sobre estas células.

Os resultados descritos por Souza *et al.*²⁹, sugerem evolução para a atrofia de significativa extensão de área da mucosa gástrica oxíntica do estômago de ratos Wistar, que fizeram uso prolongado de pantoprazol®. Esta evolução poderia criar terreno fértil para o desenvolvimento da metaplasia intestinal e, posteriormente, para áreas de displasia ou de adenocarcinoma. Segundo o autor, a ausência destes últimos achados poderia estar relacionada à limitação no período de carcinogênese experimental, bem como, à dose do agente carcinógeno utilizado²⁹.

O nível de gastrina sérica em animais submetidos à altas doses de IBP aumenta aproximadamente 20 vezes em relação aos níveis de gastrina em animais

não submetidos ao tratamento. Em contraste, o uso a longo prazo de IBP em humanos resulta geralmente no aumento de duas a quatro vezes dos níveis séricos de gastrina. Além disso, vários estudos sugeriram que os seres humanos tem densidade muito mais baixa de células ECL do que os ratos. Assim, é provável que a dose de IBP utilizada na clínica é segura e tumores neuroendócrinos provavelmente não ocorreriam em resposta à dose padrão. Estudos mostraram que, em animais submetidos à terapêutica com IBP em baixas doses, não há evidência de desenvolvimento de carcinoma e tumores neuroendócrinos gástricos, mesmo em animais infectados por Hp. Esse fato sugere que o uso de IBP é clinicamente seguro. No entanto, em doses elevadas, este medicamento induz hipergastrinemia e aumenta o risco de tumores neuroendócrinos no modelo animal, demonstrando que maiores esclarecimentos em relação aos seres humanos são necessários^{8,12,17,28}.

Estudos recentes também tem demonstrado a relação entre uso prolongado de IBP, infecção pelo Hp e alterações da mucosa gastrintestinal. A infecção pelo Hp é fator primário na progressão da gastrite associada ao aparecimento de inflamação crônica, atrofia e metaplasia intestinal, levando inclusive a alguns autores considerarem tal infecção como condição pré maligna. Fato também encontrado por Rangel *et al.*²⁵ ao demonstrarem que o fator de risco relativo de maior relevância para ocorrência de câncer gástrico é o teste da urease positivo. Uma possível explicação para tal achado seria o aumento do pH gástrico secundário à terapia de supressão ácida, favorecendo o aumento da densidade de Hp na área do corpo gástrico, levando à inflamação mais pronunciada. Estudos anteriores têm demonstrado, repetidamente, que o tratamento em curto prazo com IBP induz piora da gastrite preexistente no corpo gástrico de indivíduos infectados pelo Hp. Isso também poderia explicar a regressão da gastrite, em pacientes cuja infecção foi erradicada. Estudo realizado com pacientes em uso de omeprazol® e infectados pelo Hp evidenciou hiperplasia acentuada e inflamação consistente. Pacientes com doença do refluxo gastroesofágico desprovidos de infecção pelo Hp, não tiveram alterações na mucosa gástrica sugestivas de inflamação devido à supressão ácida induzida por IBP. Dessa forma, provavelmente, apenas a supressão ácida não seria capaz de exercer efeitos prejudiciais sobre a mucosa gástrica. Em outros estudos, nos quais os pacientes em uso prolongado de IBP tiveram o Hp erradicado por antibioterapia, demonstrou-se redução da pangastrite e regressão da atrofia glandular. Além disso, os efeitos dos IBP's é mais facilmente manifestado nos pacientes infectados por Hp do que naqueles que não estão infectados. Tendo isso em vista e a evidência da reversibilidade das correspondentes alterações gástricas, se justifica a proposta de erradicação do Hp nos pacientes com terapia contínua e prolongada com IBP^{2,3,5,6,7,19,25}.

De importância potencial é a observação feita por alguns investigadores, que alguns pacientes em terapia prolongada com IBP's desenvolvem atrofia glandular do corpo gástrico. Isto dá origem à preocupação de que quanto mais prolongado o tratamento com IBP's, maior seria o risco de gastrite crônica atrófica e com isso o risco teórico de desenvolvimento de tumor gástrico. Em estudos experimentais, alguns autores verificaram que não há desenvolvimento de carcinoma gástrico no grupo de animais submetidos ao uso de IBP e infectados pelo Hp nem no grupo somente submetido à altas doses de IBP. Porém, é sabido que o uso a longo prazo de IBP em ratos *Mongolian gerbils* pode gerar hipergastrinemia associada à gastrite crônica atrófica e hiperplasia de células ECL. Além disso, estudos mostram que a utilização desse medicamento a longo prazo está associada ao aumento da incidência de gastrite atrófica, uma condição precursora para câncer de estômago^{1,16,31,32}.

Jalving *et al.* demonstraram que o uso contínuo de IBP's promove o surgimento de pólipos hiperplásicos fúndicos, o que também foi identificado por Menegassi *et al.* Neste último estudo estes achados foram mais prevalentes nos pacientes acima de 60 anos idade, o que poderia ser justificado pelo maior tempo de uso da medicação²².

CONCLUSÕES

Apesar de não ser possível afirmar que o tratamento prolongado com IBP's induza ao aparecimento ou acelere o desenvolvimento do câncer gástrico, em humanos, vários autores, utilizando modelos de carcinogênese gástrica experimental, com animais infectados ou não com Hp, demonstraram ou sugeriram que a administração prolongada poderia promover o desenvolvimento do câncer gástrico, associada à hipergastrinemia, à progressão da gastrite atrófica e/ou à hiperplasia de células ECL.

As evidências demonstradas por estes e outros estudos, bem como, o grande número de pacientes que já fazem ou que farão uso contínuo com IBP, por vários anos, justificam a manutenção desta importante linha de pesquisa.

A publicação de novos ensaios clínicos controlados, com a indicação clara da ausência de conflitos de interesses, certamente, contribuirá para o melhor esclarecimento da controvérsia que cerca este tema.

REFERÊNCIAS

- Bardhan KD, Bishop AE, Polak JM, Romanska HM, Rowland A, Thompson M, Morris P, Schaefer-Preuss S, Luehmann R, McCaldin B. Pantoprazole in severe acid-peptic disease: the effectiveness and safety of 5 years' continuous treatment. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 10–22.
- Bresciani C, Latif I, Coser RB, Yagi O, Deutsch CR, Mucerino D, Zilberstein D, Ceconelo I. Determinação histopatológica da presença do *Helicobacter pylori* em câncer gástrico. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2011;24(1): 59-63.
- Brunner G, Athmann C, Schneider A. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 37–47.
- César ACG, Silva AE, Tajara EH. Fatores genéticos e ambientais envolvidos na carcinogênese gástrica. *Arq Gastroenterol* 2002; 39(4):253- 259.
- Coelho LGV, Zaterka S. II Consenso Brasileiro sobre *Helicobacter pylori*. *Arq Gastroenterol* 2005; 42(2):128- 132.
- Filho AD, Santos PB, Duque AS, Cezário RC, Filho PPG. Experimental model in the qualitative and quantitative assessment of non *Helicobacter* gastric microflora under proton pump inhibitors action. *Acta Cir Bras* 2006; 21(5): 279– 284.
- Fiocca R, Mastracci L, Attwood SE, Ell C, Galmiche JP, Hatlebakk J. Gastric exocrine and endocrine cell morphology under prolonged acid inhibition therapy: results of a 5-year follow-up in the LOTUS trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 959–71.
- Freston JW. Clinical significance of hypergastrinaemia: relevance to gastrin monitoring during omeprazole therapy. *Digestion*. 1992; 51 Suppl 1:102-14.
- Fujimoto K, Hongo M. Safety and Efficacy of Long-Term Maintenance Therapy with Oral Dose of Rabeprazole 10 mg Once Daily in Japanese Patients with Reflux Esophagitis. *Intern Med* 2011; 50: 179–88.
- Hage E, Hendel L, Gustafsen J, Hendel J. Histopathology of the gastric oxyntic mucosa in two different patient groups during long-term treatment with omeprazole. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 15:781-89.
- Hagiwara T, Mukaisho K, Nakayama T, Sugihara H, Hattori T. Long-term proton pump inhibitor administration worsens atrophic corpus gastritis and promotes adenocarcinoma development in Mongolian gerbils infected with *Helicobacter pylori*. *Gut*. 2011; 60:624–30.
- Häkanson R, Larsson LI, Liedberg G, Oscarson J, Sundler F, Vang J. Effects of antrectomy or porta-caval shunting on the histamine-storing endocrine-like cells in oxyntic mucosa of rat stomach. A fluorescence histochemical, electron microscopic and chemical study. *J Physiol*. 1976; 259(3):785–800.
- Hassall E, Owen D, Kerr W, Sturby T, Richardson P, El-Serag H. Gastric histology in children treated with proton pump inhibitors long term, with emphasis on enterochromaffin cell-like hyperplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 829–36.
- Hongo M, Fujimoto K. Incidence and risk factor of fundic gland polyp and hyperplastic polyp in long-term proton pump inhibitor therapy: a prospective study in Japan. *J Gastroenterol* 2010; 45: 618–24.
- Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J, Boezen HM, Jong S, Kleibeuker JH. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1341 –48.
- Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, Havu N, Festen HP, Liedman B, Lamers CB, Jansen JB, Dalenback J, Snel P, Nelis GF, Meuwissen SG. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996; 334:1018–22.
- Kuipers EJ, Nelis GF, Klinkenberg-Knol EC, Snel P, Goldfain D, Kolkman JJ, Festen HP, Dent J, Zeitoun P, Havu N, Lamm M, Walan A. Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with long-term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2004; 53: 12–20.
- Lamberts R. Morphological changes of the human gastric mucosa under long term proton pump inhibitor therapy and their clinical relevance. *Microsc Res Tech* 2000; 48: 357–66.
- Lundell L, Havu N, Miettinen P, Myrvold HE, Wallin L, Julkunen R, Levander K, Hatlebakk JG, Liedman B, Lamm M, Malm A, Walan A. Changes of gastric mucosal architecture during long-term omeprazole therapy: results of a randomized clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23:639-47.
- Malferteiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007. 56(6):772-81
- Mccloy RF, Arnold R, Bardhan KD, Cattan D, Klinkenberg- Knol E, Maton PN, Riddell RH, Sipponen P. Pathophysiological effects of long-term acid suppression in man. *Dig Dis Sci*. 1995; 40:116-20.

22. Menegassi VS, Czezko LEA, Czezko LSG, Ioshii SO, Pisani JC, Junior OR. Prevalência de alterações proliferativas gástricas em pacientes com uso crônico de inibidores de bomba de prótons. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2010;23(3):145-149.
23. Mowat ATC, Carswell A, Wirz A, McColl KE. Omeprazole and dietary nitrate independently affect levels of vitamin C and nitrite in gastric juice. *Gastroenterology* 1999; 116:813-22.
24. Muller LB, Fagundes RB, Moraes CC, Rampazzo A. Prevalência da infecção por *Helicobacter pylori* das lesões precursoras do câncer gástrico em pacientes dispépticos. *Arq Gastroenterol* 2007; 44(2):93-98.
25. Rangel MF, Amorim WP, Amorim MFD, Amorim PD, Nóbrega LPS. Avaliação da prevalência da infecção por *Helicobacter pylori* em pacientes com câncer gástrico. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2003; 30(1):34- 42.
26. Rindi G, Fiocca R, Morocutti A, Jacobs A, Miller N, Thjodleifsson B. Effects of 5 years of treatment with rabeprazole or omeprazole on the gastric mucosa. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 17:559-66.
27. Rohr I, Ockert D, Reznik GK. Ultrastructural investigations of the enterochromafin-like (ECL) cells in three different rat strains after treatment with the H+K+/ATPase inhibitor pantoprazole. *Exp. Toxic Pathol.* 1992; 44:197-200.
28. Simonsson M, Eriksson S, Håkanson R, Lind T, Lönroth H, Lundell L, O'Connor DT, Sundler F. Endocrine cells in the human oxyntic mucosa. A histochemical study. *Scand J Gastroenterol.* 1988; 23(9):1089-1099.
29. Souza IKF, Silva AL, Misumi A, Savi D, Custódio DS, Maia FFR, Canela GGC, Oliveira CHC. Estudo histológico e computadorizado das áreas com células parietais e principais no estômago de ratos Wistar tratados com pantoprazol e "N-Nitroso-N-Methylurea" (NMU). *Acta Cir Bras.* 2002; 17:251-57.
30. Tsukamoto H, Mizoshita T, Sasaki M, Mizushima T, Tanida S, Ozeki K, Hirata Y, Shimura T, Kataoka H, Kamiya T, Nojiri S, Tsukamoto T, Tatematsu M, Joh T. Long-term High-dose Proton Pump Inhibitor Administration to *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils Enhances Neuroendocrine tumor Development in the Glandular Stomach. *Asian Pac J Cancer.* 2011; 12: 1049-54.
31. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med.* 2001;345:784-89
32. Ye W, Nyren O. Risk of cancers of the oesophagus and stomach by histology or subsite in patients hospitalised for pernicious anaemia. *Gut.* 2003;52:938-41.