

Terapêutica com Inibidores da Bomba de Protões: alterações funcionais, estruturais e relação com cancro gástrico.

Ana Alexandra Dias Pereira Guedes

M

2019



Terapêutica com Inibidores da Bomba de Protões: alterações funcionais, estruturais e relação com cancro gástrico.

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina
submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Estudante:

Nome Completo: Ana Alexandra Dias Pereira Guedes
6º ano do Mestrado Integrado em Medicina
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto
Número de estudante: 201303935
Endereço de correio eletrónico: alexandra95dg@gmail.com

Orientadora:

Nome Completo: Sílvia Maria Santos Alves de Carvalho Barrias
Grau Académico: Professora Auxiliar Convidada de Gastroenterologia do MIM do ICBAS/CHP
Título Profissional: Assistente Hospitalar Graduada de Gastroenterologia no Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto (CHP)

Coorientador:

Nome Completo: Fernando Manuel de Castro Poças
Grau Académico: Professor Catedrático Convidado de Gastroenterologia do MIM do ICBAS/CHP
Título Profissional: Chefe de Serviço de Gastroenterologia no Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto (CHP)

Junho, 2019

Ama Alexandra Guedes

Assinatura da Estudante

Silvia Maria Santos Alves de Carvalho Bonfim

Assinatura da Orientadora

Enzo Abel Carlos Fogaça

Assinatura do Coorientador

Junho, 2019

Agradecimentos

À minha orientadora, Dra. Sílvia Barrias, pela orientação científica e inspiração.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Castro Poças, pela disponibilidade.

A todos os professores e tutores que, ao longo do curso, me ensinaram a ser melhor estudante,
pessoa e médica.

À minha família e amigos, pelo amor, motivação e orgulho.

Resumo

Os Inibidores da Bomba de Protões (IBP) são, atualmente, dos medicamentos mais prescritos e utilizados mundialmente. Nos últimos anos, têm surgido diversos estudos cujos resultados suscitam preocupações relativamente aos efeitos secundários dos IBP a longo prazo.

Estes fármacos inibem a H⁺/K⁺ ATPase da mucosa gástrica, com diversas consequências estruturais e funcionais. A resposta compensatória inicial à hipocloridria é o aumento da secreção de gastrina, que levará, a longo prazo, a fenómenos hipertróficos e hiperplásicos da mucosa gástrica. Recentemente, alguns autores propuseram que o uso de IBP estaria associado a um maior risco de cancro gástrico, fomentando a discussão relativa aos perigos de uma prescrição excessiva e irrefletida de IBP.

O objetivo deste trabalho é reunir as evidências das alterações gástricas estruturais e funcionais secundárias ao uso de IBP, focando especialmente a possibilidade de, a longo prazo, o uso destes fármacos poder constituir um fator de risco para cancro gástrico.

Esta pesquisa baseou-se numa revisão bibliográfica de artigos indexados na base de dados eletrónica *Pubmed-Medline* e de outros documentos emitidos por sociedades e entidades científicas, publicados maioritariamente nos últimos quinze anos, nas línguas portuguesa e inglesa. A partir dos mesmos, foram selecionados mais artigos que pudessem ser potencialmente relevantes.

Apesar da plausibilidade da evidência, a investigação deve ser aprofundada para se poder concluir uma relação de causalidade. A prescrição de IBP deve ser sempre individualizada e ponderada, tendo em conta não só as alternativas terapêuticas, mas também a prevenção e deteção precoce das consequências da utilização prolongada dos mesmos.

Palavras-chave: Inibidores da bomba de protões; cancro gástrico; efeitos secundários; hipocloridria; hipergastrinemia; hiperplasia; hipertrofia; células parietais; pólipos de glândulas fúndicas; células tipo-enterocromafim; tumores carcinóides; *H. pylori*; gastrite atrófica.

Abstract

Proton Pump Inhibitors (PPI) are currently one of the most prescribed and used pharmacological classes of medication worldwide. In recent years, the potential long-term side effects of PPI have been extensively researched.

These drugs exert their effect by inhibiting the gastric H⁺/K⁺ ATPase, with several associated structural and functional consequences. The initial compensatory response to hypochlorhydria is an increase in gastrin secretion, which, in turn, ultimately leads to hypertrophic and hyperplasic phenomena in the gastric mucosa. Recently, certain studies suggested that the use of PPI could be linked to gastric cancer, inviting a new level of urgency to the discussion about the potential dangers of overprescribing PPIs.

The goal of this research is to review the available evidence concerning the structural and functional changes secondary to long-term PPI use, with emphasis on the possibility of PPI use contributing to an increased risk of gastric cancer.

This research consists on a bibliographic review of papers indexed to Pubmed-Medline database and other documents from scientific societies and entities, published within the last fifteen years in Portuguese or English, with posterior hand-selection of more potentially relevant articles.

Despite the plausibility of the evidence, further studies are necessary in order to conclude a causal association. The prescription of PPIs should always be individualized and weighted, taking into account not only the therapeutic alternatives, but also the prevention and early detection of the consequences of their long-term use.

Keywords: *Proton Pump Inhibitors; gastric cancer; side effects; hypochlorhydria; hypergastrinemia; hyperplasia; hypertrophy; parietal cell; fundic gland polyps; enterochromaffin-like cell; carcinoid tumor; H. pylori; atrophic gastritis.*

Lista de abreviaturas

AINE:	Anti-Inflamatórios Não Esteróides
AIQ:	Amplitude inter-quartis
ARH2:	Antagonistas dos recetores de histamina H2
ATP:	Trifosfato de adenosina
BCC:	Bloqueador de Canais de Cálcio
cAMP:	Adenosina monofosfato cíclico
CCK-2:	Recetor colecistoquinina 2
CgA:	Cromogranina A
DUP:	Doença Ulcerosa Péptica
DRGE:	Doença do Refluxo Gastroesofágico
ECL:	Tipo-Enterocromafim (<i>Enterocromaffin-like</i>)
EDA:	Endoscopia digestiva alta
HCl:	Ácido clorídrico
<i>H. pylori</i> :	<i>Helicobacter pylori</i>
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
IBP:	Inibidores da Bomba de Protões
IECA:	Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
IC:	Intervalo de Confiança
MEN1:	Neoplasia Endócrina Múltipla 1
OR:	<i>Odds Ratio</i>
PGF:	Pólipos de glândulas fúndicas
RH2:	Recetor de histamina H2
RR:	Risco Relativo
SZE:	Síndrome de <i>Zollinger-Ellison</i>
TAC:	Tomografia Computorizada
TIP:	Taxa de Incidência Padronizada
TNE:	Tumores Neuroendócrinos
VMAT-2:	Transportador de monoaminas vesicular - 2

Índice

Introdução	1
Objetivos	1
Métodos	2
Desenvolvimento	3
1. Terapêutica com Inibidores da Bomba de Protões	3
1.1. Conceitos Fisiológicos	3
1.2. Perspetiva histórica	4
1.3. Farmacologia	4
1.4. Indicações Clínicas	6
2. Alterações gástricas funcionais e estruturais	7
2.1. Hipocloridria e hipergastrinemia	7
2.2. Hiperplasia e hipertrofia de células parietais	8
2.3. Hiperplasia e hipertrofia de células tipo-enterocromafim	8
2.4. Tumores carcinóides	9
2.5. Pólipos de glândulas fúndicas	12
2.6. Interação com <i>H. pylori</i> e gastrite atrófica	13
2.7. Sobrecrecimento de bactérias não - <i>H. pylori</i>	14
2.8. Défice de Vitamina B12	14
3. Evidência da relação entre o uso de IBP e Cancro Gástrico	16
4. Discussão	20
Conclusão	22
Referências	23
Anexos	26

Lista de Figuras

- Figura 1 - Distribuição geográfica da taxa de incidência padronizada para a idade (TIP) de cancro gástrico, referente a ambos os sexos, em 2018.** (Traduzido de GLOBOCAN 2018, World Health Organization. Esta tradução não foi criada pela WHO e a WHO não se responsabiliza pelo seu conteúdo.) 27
- Figura 2 - Regulação da atividade da célula parietal.** Ach: acetilcolina; ARH2: antagonista do recetor de histamina H₂; cAMP: adenosina monofosfato cíclico; CCKb: recetor de colecistoquinina - B (ou -2); Cél. ECL: célula tipo-enterocromafim; Cél. G: célula G; Cél. Parietal: célula parietal; H: histamina; IBP: inibidor da bomba de protões; IP3: trifosfato de inositol; M3: recetor muscarínico - 3; N. vago: nervo vago. (Adaptado, com autorização autoral, de Costanzo L. Physiology, 4ª edição. Filadélfia: Saunders, 2010.) 28
- Figura 3 - Efeitos da inibição gástrica com IBP na gastrite por H. pylori.** IBP: inibidor da bomba de protões; IL-1 β : Interleucina 1 β ; NH₄: Amónia. (Adaptado de Malfertheiner, P., A. Kandulski and M. Venerito, Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017. 14(12): p. 697-710.¹⁵) 29

Introdução

Os Inibidores da Bomba de Prótons (IBP) representam uma das classes de medicamentos mais prescritas na prática clínica, tendo uma presença preponderante na área da gastroenterologia e nos cuidados de saúde primários. Com a generalização do uso destes fármacos nas últimas décadas, e apesar de exibirem um perfil de segurança favorável, surgiram questões relacionadas com as consequências do uso prolongado dos mesmos.

A eficácia dos IBP na diminuição da acidez gástrica condiciona alterações nas diferentes linhagens celulares constituintes da mucosa do estômago, induzindo fenómenos hiperplásicos e hipertróficos. Por outro lado, os efeitos do uso de IBP poderão interagir com conhecidos fatores de risco para carcinoma gástrico. Atendendo à fatalidade desta patologia, vários autores têm incidido as suas pesquisas sobre esta possível associação. Os diversos estudos levados a cabo apresentam resultados controversos, contribuindo para a insegurança dos profissionais de saúde e ansiedade dos próprios pacientes.

O cancro gástrico é a quarta neoplasia maligna mais comum e a segunda causa de morte por cancro a nível mundial. As maiores taxas de incidência são observadas na Ásia Oriental, Europa Oriental e América do Sul ([Fig. 1](#)), sendo que mais de 50% dos novos casos e mortes ocorrem nos países em desenvolvimento. A variação geográfica refletirá as diferenças nos padrões alimentares e na prevalência da infeção por *H. pylori*.^{1,2}

Objetivos

O objetivo deste trabalho é desenvolver uma exposição das alterações gástricas estruturais e funcionais secundárias ao uso prolongado de IBP, reunindo a informação mais pertinente sobre o tema. De igual forma, pretende-se revelar a evidência recente do papel destes fármacos na carcinogénese gástrica. E, em última análise, refletir sobre as implicações clínicas da possibilidade de, a longo prazo, o uso de IBP poder efetivamente constituir um fator de risco para cancro gástrico.

Métodos

Esta dissertação baseou-se numa revisão bibliográfica de artigos indexados na base de dados eletrónica *Pubmed-Medline* e de outros documentos emitidos por sociedades e entidades científicas. Os artigos examinados foram publicados maioritariamente nos últimos quinze anos. A partir dos mesmos, foram selecionados mais artigos que, apesar de poderem ter sido publicados há mais de quinze anos, se revelaram potencialmente relevantes para a elaboração deste trabalho. A pesquisa incluiu artigos de revisão bibliográfica e sistemática, assim como artigos de investigação e de *case report*, escritos nas línguas inglesa ou portuguesa. A seleção baseou-se nos termos *proton pump inhibitors; side effects; hypochlorhydria; hypergastrinemia; hyperplasia; hyperthrophy; parietal cell; fundic gland polyps; enterochromaffin cell; carcinoid tumor; H. pylori; atrophic gastritis* e *gastric cancer*. A pesquisa foi auxiliada pela plataforma *SCImago*³ para avaliar o impacto jornalístico dos artigos. Deu-se destaque a revistas como *Gut*, *Gastroenterology*, *Digestion* ou *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. Foram reunidos 136 artigos científicos, tendo sido selecionados 71. A recolha de dados terminou em abril de 2019.

Desenvolvimento

1. Terapêutica com Inibidores da Bomba de Protões

1.1. Conceitos Fisiológicos

A secreção gástrica de ácido é influenciada por fatores neuronais e hormonais.

A mucosa gástrica pode ser dividida em duas regiões funcionalmente distintas: a mucosa oxíntica, localizada predominantemente no corpo e fundo gástricos, e a mucosa antral, localizada na região do antro gástrico. A mucosa oxíntica contém células parietais, produtoras de ácido clorídrico e fator intrínseco; células principais, produtoras de pepsinogénio; e células tipo-enterocromafim (ECL), produtoras de histamina. A mucosa antral contém células G, produtoras de gastrina.⁴

A ingestão de alimentos leva à secreção de gastrina pelas células G. A gastrina estimula a secreção ácida por parte da célula parietal de duas formas: de forma direta, através da ligação a recetores colecistoquinina 2 (CCK-2) da célula parietal; e de forma indireta, pela corrente sanguínea, através da ligação a recetores CCK-2 das células ECL, com a consequente libertação de histamina.⁵ A histamina difunde-se até às células parietais próximas, ligando-se a recetores de histamina H₂ (RH₂) acoplados à bomba de protões H⁺/K⁺ ATPase e, assim, estimula-as de forma parácrina.⁶ É através desta bomba de protões que, em troca de iões de potássio, se dá a secreção de iões de hidrogénio (H⁺) para o lúmen gástrico. Na membrana basal, os iões de cloreto (Cl⁻) são captados da corrente sanguínea pela célula parietal, graças à troca iónica com bicarbonato (HCO₃⁻), o qual advém, por sua vez, da atividade da anidrase carbónica no interior da mesma célula. O processo culmina, portanto, com a produção de moléculas de ácido clorídrico (HCl) no lúmen gástrico.⁷ As células D, produtoras de somatostatina, encontram-se em ambas as regiões; no corpo e fundo, inibem a secreção das células parietais e ECL; no antro, inibem as células G. A remoção desta inibição, por vias colinérgicas, aumenta a secreção ácida.⁴

Assim, os principais estimuladores da secreção ácida são a gastrina, a histamina e a acetilcolina; outras substâncias estimuladoras incluem a grelina e a motilina. A somatostatina e as prostaglandinas atuam como inibidoras.⁴ A ligação destas substâncias a recetores na superfície basolateral da célula parietal ativa diversos circuitos mediados por segundos mensageiros. A acetilcolina e gastrina exercem o seu estímulo através de um aumento do cálcio intracelular; por sua vez, a atividade da histamina é mediada pela ativação da adenilato ciclase e geração de cAMP (Fig. 2).⁷

Após a ingestão alimentar e consequente ativação neurohormonal, a célula parietal sofre alterações morfológicas preponderantes. No estado de repouso, a bomba de prótons H^+/K^+ ATPase parece encontrar-se na membrana tubular citoplasmática e, quando ativada, progride nas microvilosidades do canalículo secretório expandido até à superfície apical da célula. Este processo é primariamente suportado pela produção de ATP por parte de inúmeras mitocôndrias.^{8,9}

1.2. Perspetiva histórica

O desenvolvimento dos IBP adveio do reconhecimento da atividade da bomba H^+/K^+ ATPase como o passo final da secreção ácida do estômago. Efetivamente, desde a sua introdução na prática clínica há mais de 25 anos, estes fármacos têm vindo a provar a sua eficácia no alívio de patologias associadas à acidez gástrica.

Em 1975, foi sintetizado um composto piridilmetilsulfinil benzimidazol que inibia a secreção ácida independentemente do estímulo, quer intervissem compostos extracelulares, como a histamina ou acetilcolina, quer intracelulares, como o cAMP. Este composto, Timoprazole, era ineficaz na ausência de transporte de ácido pela H^+/K^+ ATPase. Seria, portanto, um pró-composto ativado pelo ácido. Em 1989, a farmacêutica sueca *Astra* (agora *AstraZeneca*) comercializou o primeiro IBP, omeprazole.⁸

Quando comparados com agentes mais antigos, como os antagonistas do recetor de histamina H_2 (ARH_2), análogos de prostaglandinas ou anticolinérgicos, os IBP demonstravam tolerabilidade e perfil de segurança mais consistentes e maior capacidade de supressão ácida.^{10,11}

1.3. Farmacologia

Os IBP são bases fracas com um pKa entre 3.8 e 4.9, o que permite que se acumulem seletivamente no espaço ácido do canalículo secretório da célula parietal estimulada, onde o pH ronda 1.0. Efetivamente, sendo a bomba de prótons gástrica a única no corpo humano que gera um gradiente ácido tão díspar (de mais de 1:1 000 000), os IBP atingem concentrações 1000 vezes maiores na superfície luminal da bomba de prótons do que na corrente sanguínea.^{8,7} Esta dependência ácida constitui um dos fatores que determinam o seu índice terapêutico.

A ligação dos IBP à H⁺/K⁺ ATPase ocorre após a ingestão alimentar, a qual proporciona a exposição canalicular da bomba. É na superfície canalicular que os IBP são submetidos à clivagem de uma ligação sulfóxido, catalisada pelo ácido, convertendo-se em sulfenamidas. Estas ligam-se irreversível e covalentemente a resíduos de cisteína na H⁺/K⁺ ATPase, inibindo a secreção de H⁺ até novas bombas serem sintetizadas.⁸

Os IBP devem, portanto, ser ingeridos previamente aos alimentos, para assegurar que as bombas se encontram ativas e passíveis de serem inibidas aquando do pico máximo da concentração do fármaco na corrente sanguínea, após passarem a câmara gástrica e serem absorvidos no intestino delgado proximal.⁸

Apesar da semi-vida dos IBP de libertação única ser curta (média de 1 a 2 horas; 9 horas para o tenatoprazole), a duração da inibição ácida é muito mais prolongada, graças à irreversibilidade da ligação covalente supracitada. No entanto, como nem todas as bombas se encontram ativas aquando da administração do fármaco, estima-se que apenas dois terços das bombas sejam inibidas por uma toma de IBP. Com as refeições subsequentes, novas H⁺/K⁺ ATPases são ativadas e recrutadas ao canalículo, aumentando de novo a secreção ácida.⁸

A bomba de prótons apresenta uma semi-vida de 54 horas no rato, estimando-se que na espécie humana o valor seja semelhante. Assim, cerca de 20% das bombas são sintetizadas de novo num período de 24 horas, podendo haver maior síntese durante a noite.⁸

O conhecimento desta fisiologia é crucial para a adequação da posologia recomendada. Perante o balanço entre a ativação, inibição e formação de novas bombas, o efeito terapêutico dos IBP atinge níveis estáveis somente após tratamento durante vários dias; o uso esporádico do IBP “em SOS” não assegura, portanto, uma inibição ácida eficaz a longo prazo.¹¹ Assumindo que o IBP é ingerido 30 a 60 minutos antes do pequeno-almoço, e que consegue inibir dois terços das bombas, estima-se que a inibição máxima da secreção ácida atinja os 66% após 5 dias de administração diária estável.¹¹

Na maioria dos indivíduos, uma dose única diária de IBP é, assim, suficiente para produzir a inibição desejada. No entanto, caso haja necessidade, principalmente nos primeiros dias de tratamento, pode ser administrada uma segunda dose diária, idealmente antes do jantar.⁷ Nesse caso, a inibição da secreção ácida atinge valores de 80%. Após atingir a dose ótima, aumentá-la não tem efeito benéfico adicional.⁸

A biodisponibilidade dos IBP é alta: 77% para o pantoprazole, 89 a 90% para o lansoprazole e 89% para esomeprazole, por exemplo.⁸ Todos os IBP (excetuando o tenatoprazole) são rapidamente

metabolizados no fígado por enzimas do citocromo P450 (maioritariamente CYP2C19). Naturalmente, existe uma notória variabilidade individual dependendo do fenótipo dos metabolizadores.^{8, 11} Certos polimorfismos do gene CYP2C19 são comuns na Ásia, admitindo-se a possibilidade da redução de dose para os metabolizadores mais lentos.^{12, 8}

Apesar de cada um dos diferentes IBP ter substituições específicas nos seus anéis de piridina e/ou benzimidazole, as propriedades farmacológicas são muito similares e parece não terem relevância no efeito terapêutico final.^{8,11} Efetivamente, não foram encontradas diferenças clinicamente significativas no que diz respeito à eficácia dos diferentes IBP na resolução de sintomas.^{8,13}

Visto que a H⁺/K⁺ ATPase constitui o passo final da secreção ácida, a sua inibição é mais eficaz do que o antagonismo de recetores neurohormonais.⁸ Ao contrário dos ARH2 ou anticolinérgicos, os IBP inibem a produção de ácido que ocorre em resposta a todo e qualquer estímulo neurohormonal que atinja as células parietais.¹¹

Os IBP não devem, por rotina, ser administrados concomitantemente com outros agentes anti-secretores, incluindo ARH2, análogos de prostaglandinas (por ex., misoprostol) ou análogos da somatostatina (por ex., octeótrido), devido à redução marcada do efeito inibitório desejado.¹⁴

1.4. Indicações Clínicas

Para muitos, esta classe de medicamentos representa a primeira linha de tratamento de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), doença ulcerosa péptica (DUP), Síndrome Zollinger-Ellison (SZE) e determinados casos de dispepsia funcional. Utilizam-se, ainda, na prevenção das úlceras associadas a anti-inflamatórios não esteróides (AINE) e, em combinação com antibióticos, são fundamentais na terapêutica de erradicação de *H. pylori*.¹¹

2. Alterações gástricas funcionais e estruturais

O consumo de IBP resulta em vários graus de supressão ácida, dependendo da dose, duração e variabilidade individual. A indução de hipocloridria gástrica origina, a longo prazo, alterações funcionais e estruturais relevantes.

2.1. Hipocloridria e hipergastrinemia

A resposta inicial à hipocloridria é um aumento da secreção de gastrina, enquanto mecanismo compensatório das células G para estimular os componentes da mucosa oxíntica a aumentar a produção de ácido.⁶ Como consequência, as várias linhagens celulares (predominantemente as células parietais e ECL) são hiperestimuladas.^{15,16}

Assim, a acidez gástrica relaciona-se inversamente com a concentração plasmática de gastrina. Todos os fármacos antissecretórios que atuam a nível gástrico induzem um aumento desta hormona em circulação. Quanto mais potente for o composto ou o regime posológico, maior o seu aumento.¹⁶ No entanto, esta resposta homeostática encontra-se sempre sujeita a variabilidade inter- e intra-individual.¹⁷

Fiocca *et al.*¹⁸, num estudo randomizado que comparava as alterações gástricas de doentes com DRGE tratados com esomeprazole às de doentes submetidos a cirurgia laparoscópica anti-refluxo, constatou que os doentes sob IBP exibiam um aumento da gastrina sérica de 66 pg/mL para 164 pg/mL após um ano de tratamento. Efetivamente, na maioria dos pacientes sujeitos a terapia prolongada com IBP, a gastrina encontra-se moderadamente aumentada, geralmente duas a quatro vezes acima do valor de referência (o qual ronda, aproximadamente, 100 pg/ml). Assim, os seus níveis situam-se, usualmente, abaixo dos 250 pg/ml e apenas excecionalmente excedem os 500 pg/ml.^{6, 17, 19} A maioria dos pacientes exhibe um *plateau* na concentração de gastrina após um a dois anos de terapia com IBP.⁶

A hipergastrinemia é acompanhada paralelamente por uma diminuição dos níveis de somatostatina, regulada por um sistema de *feedback* negativo induzido pela hipocloridria.¹⁵

2.2. Hiperplasia e hipertrofia de células parietais

Com o uso prolongado de IBP, as alterações estruturais mais consistentes na mucosa gástrica centram-se no desenvolvimento de hiperplasia e hipertrofia das células parietais, secundárias à estimulação gastrinémica.

Cats *et al.*²⁰ constataram um aumento na prevalência de protrusão parietal de 18% para 79% e 86% aos três e doze meses de tratamento com omeprazole, respetivamente ($P < 0.001$).

No estudo de Driman *et al.*²¹, a altura, massa e número das células parietais encontravam-se aumentados em pacientes tratados com omeprazole, quando comparados com pacientes tratados com ranitidina (ARH2) ou com nenhum fármaco anti-secretor ou antes do início do tratamento com IBP.

Assim, um patologista experiente poderá identificar um paciente em tratamento prolongado com IBP apenas através da observação da morfologia parietal da mucosa oxíntica, mesmo na ausência de qualquer informação clínica.¹⁵

Uma importante consequência destas alterações é o fenómeno de *acid rebound*. A interrupção abrupta de IBP após oito ou mais semanas de administração diária pode propiciar uma reincidência súbita dos sintomas prévios ao tratamento.²² Assim, os pacientes devem ser instruídos a abandonar a terapêutica progressivamente. Não existem *guidelines* específicas acerca de como o fazer e a abordagem deve ser sempre individualizada; usualmente, o desmame pode começar com um dia de interrupção, aumentando gradualmente os dias de intervalo. A interrupção total poderá ser tentada após duas a quatro semanas.¹⁵

2.3. Hiperplasia e hipertrofia de células tipo-enterocromafim

O efeito trófico da hipergastrinemia prolongada na mucosa gástrica envolve também as células ECL, dispostas ao longo da mucosa oxíntica.

Numa revisão sistemática, Lundell *et al.*⁶ constataram que, durante a terapêutica com IBP por mais de três anos, a prevalência de hiperplasia de células ECL aumenta até 52%. No estudo já citado de Fiocca *et al.*¹⁸, observou-se um aumento significativo do número de doentes com hiperplasia das células ECL no grupo tratado com IBP, ao longo de 5 anos de estudo ($P < 0.001$). A maioria dos casos

apresentava hiperplasia do tipo difuso, mas, com o tempo, os casos de hiperplasia linear e micronodular vieram a aumentar. Não se detetaram lesões displásicas ou neoplásicas.

A hiperplasia de células ECL reflete-se nos níveis séricos aumentados de cromogranina A (CgA), um marcador de proliferação e atividade neuroendócrina. Efetivamente, a CgA encontra-se aumentada aquando de inibição ácida profunda, refletindo a presença e severidade da hiperplasia da linhagem.^{15, 23} No estudo de Fiocca *et al.*¹⁸, o aumento sérico da gastrina em doentes sob terapêutica com esomeprazole fez-se acompanhar por um aumento correspondente da CgA de 81 ng/mL para 216 ng/mL, após três anos. Não obstante, Pregun *et al.*²⁴ concluíram que a CgA sérica aumenta significativamente mesmo em casos de terapias de muito curta duração (cinco dias) e mostra uma diminuição significativa após somente cinco dias de interrupção do tratamento.

Sanduleanu *et al.*²³ constataram que, em pacientes sujeitos a inibição ácida prolongada, a CgA sérica era igualmente sensível, mas mais específica que a gastrina sérica para a deteção de hiperplasia de células ECL (sensibilidade de 91,3% para ambas; especificidade de 73% para a CgA e 43% para a gastrina, $P < 0.0001$). Os níveis séricos de ambos os marcadores correlacionam-se positivamente segundo uma função quadrática ($r^2 = 0,78$, $P < 0,0001$). A hipergastrinemia ($P < 0,0001$), duração de inibição ácida ($P < 0,0001$), infeção por *H. pylori* ($P < 0,008$), hiperplasia de células ECL ($P < 0,012$) e atrofia do corpo ($P < 0,043$) foram identificados como preditores independentes dos níveis séricos de CgA.

Assim, a CgA sérica poderá constituir um teste de rastreio útil para a deteção de alterações proliferativas das células ECL. Quando secundária a fenómenos hiperplásicos das células ECL do estômago, ao contrário de células neuroendócrinas de outros órgãos, a CgA encontra-se especialmente aumentada pós-prandialmente, devido à estimulação da libertação de gastrina pela ingestão alimentar. Assim, em doentes sob terapia com IBP, poderá ponderar-se a medição pós-prandial de CgA.^{25, 26}

2.4. Tumores carcinóides

Ao induzir hiperplasia da linhagem neuroendócrina, supôs-se que a hipergastrinemia secundária ao tratamento crónico e continuado com IBP pudesse estar na origem de tumores carcinóides, termo usualmente utilizado para descrever tumores neuroendócrinos (TNE) bem diferenciados.

Os carcinóides gástricos podem ser classificados em três grandes grupos. Os do tipo 1 são os mais comuns e associam-se a hipergastrinemia secundária a gastrite atrófica e hipocloridria; os do tipo 2 associam-se a hipergastrinemia secundária a um gastrinoma (SZE), muitas vezes no contexto de MEN1; os do tipo 3 acontecem esporadicamente em doentes com níveis de gastrina normais.^{27, 28} Os carcinóides tendem a apresentar um crescimento lento, associando-se a altas taxas de sobrevivência.¹⁷ Os primeiros dois tipos associam-se a um prognóstico favorável, com taxas de sobrevivência a cinco anos de 96 a 100%. Os do tipo 3 são mais agressivos, com 50% de sobrevivência a cinco anos.²⁹

Em estudos com ratos sujeitos a supressão ácida (farmacológica ou cirúrgica) e, portanto, a altos níveis de gastrina, identificou-se um risco significativo de desenvolverem TNE. Em 1985, Poynter *et al.*³⁰ propuseram uma associação entre a toma prolongada de loxitidina, um potente ARH2, e o aparecimento de carcinóides. Nos anos seguintes, Havu *et al.*³⁰⁻³² reproduziram os resultados de Poynter *et al.* e constataram também o surgimento de hiperplasia de células ECL e tumores carcinóides em ratos sujeitos a tratamento com omeprazole. Mattsson *et al.*³³ desenvolveram um estudo com 75 ratos submetidos a corpectomia parcial (com remoção de cerca de 75% da mucosa oxíntica) e 40 ratos de controlo. Ao longo de 124 semanas, os corpectomizados apresentaram um aumento de gastrina sérica 10 vezes superior. Apresentaram também hipertrofia e hiperplasia de células ECL, com um aumento mais substancial no final do estudo. Os ratos do grupo de controlo também apresentaram um aumento, apesar de substancialmente menor, da densidade desta linhagem celular no final do estudo, sendo estas alterações atribuídas ao aumento da idade. Contudo, surgiram 26 carcinóides no grupo experimental (o primeiro após 78 semanas de estudo) e nenhum no grupo de controlo.

Existem, todavia, diferenças importantes entre o estômago do rato e do humano. No primeiro, a densidade de células ECL é substancialmente maior, assim como o aumento da gastrina sérica perante a inibição ácida.^{17, 34, 35}

Até à data, estão relatados onze casos de carcinóides gástricos em humanos submetidos a tratamento contínuo com IBP, na maioria deles durante mais de dez anos.¹⁷ Dois casos foram descritos detalhadamente²⁸:

Caso 1: Um homem de 55 anos foi submetido a Endoscopia Digestiva Alta (EDA) para avaliação pré-operatória de cirurgia anti-refluxo gastroesofágico; detetou-se um tumor no corpo gástrico superior. Após resseção endoscópica, a análise histológica revelou um TNE bem diferenciado G1, positivo para CgA e VMAT-2, com Ki-67 inferior a 2%. A TAC abdominal revelou um tumor de

18mm, sem evidência de metástases. A cintigrafia com octeótrido revelou-se positiva na área gástrica. O paciente apresentava DRGE e encontrava-se medicado com IBP há mais de 12 anos. Hipertenso, medicado com IECA+BCC e ácido acetilsalicílico. *H. pylori* negativo. Biópsias da mucosa oxíntica normais, sem sinais de gastrite. Em análise imunohistoquímica, anticorpos anti-H+/K+ ATPase mostravam uma distribuição normal de células parietais, mas anticorpos anti-CgA revelavam hiperplasia linear de células ECL, a qual desapareceu vinte meses após descontinuar o tratamento com IBP. Os níveis séricos de CgA e gastrina não foram medidos durante o tratamento com IBP; após vinte meses de descontinuação, no entanto, encontravam-se normais.

Caso 2: Uma mulher de 62 anos realizou uma EDA por sintomas dispépticos inespecíficos, sendo detetado um tumor de 15mm no corpo gástrico proximal. A avaliação histológica revelou um TNE G1, positivo para CgA e VMAT-2. Treze anos antes, a paciente tinha sido diagnosticada com DRGE e hérnia do hiato, tendo recebido IBP contínuo desde então. A gastrina e CgA séricas encontravam-se elevadas durante o tratamento com IBP (191 pmol/L e 19.7 nmol/L, respetivamente) e normalizaram 3 meses depois de o interromper (33 pmol/L e 4.5 nmol/L). Sendo *H. pylori* positiva, recebeu terapia de erradicação. Pelas EDA de vigilância, o tumor persistia 2 meses após parar IBP, mas desapareceu espontaneamente aos 3 meses. A restante mucosa apresentava hiperplasia linear e micronodular de células ECL, que regrediu também após 3 meses; sem sinais de gastrite atrófica.

Alguns autores propõem que a distinção entre TNE gástricos e adenocarcinomas pode ser difícil, tanto em modelos animais como em humanos, pois as células ECL poderão perder as suas características neuroendócrinas aquando da transformação neoplásica. Alguns adenocarcinomas gástricos, em particular os do tipo difuso de células em anel de sinete, poderão ter evoluído a partir de células ECL.^{36, 37, 38} Com a melhoria das técnicas de imunohistoquímica para a deteção de marcadores neuroendócrinos, foi proposto num estudo que, virtualmente, todos os adenocarcinomas gástricos em pacientes com hipergastrinemia severa seriam, efetivamente, TNE malignos. Em oito adenocarcinomas gástricos em pacientes com altos níveis de gastrina sérica e/ou anemia perniciosa, Qvigstad *et al.*³⁹ examinaram o grau de diferenciação neuroendócrina através de técnicas de imunohistoquímica e marcação com anticorpos anti-CgA. Sete dos tumores continham células ECL dispersas. Com técnicas de amplificação de sinal, o número de células imunorreativas aumentou. Em alguns tumores, foram encontrados *clusters* dessas mesmas células, podendo sugerir uma origem comum na linhagem neuroendócrina.

O antagonista da gastrina (que se liga ao recetor CCK-2) Netazepide encontra-se a ser estudado enquanto arma no tratamento de carcinóides do tipo 1 e 2 (dependentes de gastrina), potencialmente contribuindo para a regressão tumoral e a diminuição paralela dos níveis de CgA.^{40, 41}

Recentemente, Mjones *et al.*⁴² analisaram amostras de 37 tumores gástricos. Destes, 15 tinham sido classificados como adenocarcinoma do tipo difuso; 10 como adenocarcinoma do tipo intestinal; 8 como tumores neuroendócrinos e 4 indeterminados. Procedeu-se à análise imunohistoquímica e hibridização *in situ* direccionadas ao recetor de gastrina CCK-2, tendo sido observada imunorreatividade em 89% do total dos tumores.

2.5. Pólipos de glândulas fúndicas

Num subgrupo de pacientes, os IBP poderão levar ao desenvolvimento de pólipos de glândulas fúndicas (PGF) - formações glandulares císticas que se assemelham a pólipos endoscopicamente. Apresentam um tamanho relativamente pequeno (tipicamente 2 a 5 mm) e localizam-se predominantemente no fundo ou corpo gástricos.⁴³ Estima-se que os PGF se devam a uma resposta cística secundária à hipergastrinemia prolongada e consequente estimulação e protrusão da mucosa oxíntica.¹⁷

Apesar de ocorrerem de forma esporádica em 2% da população, certos estudos revelaram uma prevalência duas a cinco vezes maior em doentes sob terapêutica prolongada com IBP, existindo correlação com a duração de tratamento.^{43, 44} A partir de 599 pacientes propostos a EDA (322 deles utilizadores de IBP), Jalving *et al.*⁴⁵ associaram o uso prolongado de IBP a um risco aumentado de PGF (OR 2.2, IC 95% 1.3-3.8 para 1 a 5 anos de uso e OR 3.8, IC 95% 2.2-6.7 para >5 anos de uso). Os pólipos associados a IBP apresentavam uma maior frequência de hiperplasia e protrusão de células parietais.

Os PGF não parecem associar-se a um risco significativo de malignização. Foram identificados casos raros de PGF esporádicos, não associados ao uso de IBP, que apresentavam uma mutação da β -catenina, tendo, portanto, um risco geneticamente predeterminado de progressão maligna.^{46,47}

Deste modo, os PGF não parecem justificar a execução de biópsias gástricas regulares.¹⁵

2.6. Interação com *H. pylori* e gastrite atrófica

A interação entre os IBP e a bactéria *H. pylori* é complexa. Em pacientes com infecção por *H. pylori*, a gastrite apresenta um padrão de predomínio antral. Após tratamento prolongado com IBP e consequente hipocloridria, os níveis de inflamação e colonização no antro diminuem, enquanto a inflamação no corpo e fundo aumenta. Assim, o uso de IBP em pacientes infetados associa-se ao desenvolvimento de gastrite de predomínio no corpo. A longo prazo, este processo poderá levar a desregulação hormonal gástrica, assim como a uma perda acelerada de glândulas oxínticas e ao desenvolvimento de gastrite atrófica, acarretando um maior risco de malignidade.^{15, 48} Efetivamente, a gastrite de predomínio no corpo conduz a um maior risco neoplásico, quando comparada com a gastrite de predomínio no antro.⁴⁹ O risco de desenvolver atrofia do corpo gástrico é significativamente maior em doentes que tomam IBP e são *H. pylori* positivos do que em doentes que tomam IBP e são *H. pylori* negativos (OR 11.45, IC 95% 6.25–20.99, $P < 0.00001$).⁶

Kuipers *et al.*⁵⁰ desenvolveram um estudo em doentes com esofagite de refluxo, nos quais averiguaram a presença de infecção por *H. pylori*. Dos doentes tratados com fundoplicatura, não se desenvolveu gastrite atrófica em nenhum dos 31 infetados ou dos 41 não infetados; 1 paciente infetado apresentava já gastrite atrófica antes do tratamento, que persistiu depois do mesmo. Dos doentes tratados com omeprazole, registou-se o desenvolvimento de gastrite atrófica em 2 dos 46 não infetados ($P = 0.62$) e em 18 dos 59 infetados ($P < 0.001$).

A conversão do fenótipo da gastrite ocorre dentro de dias a semanas após o início da terapia com IBP e assim permanece durante todo o período de tratamento. A erradicação da *H. pylori* proporciona uma melhoria da gastrite independentemente da continuação da toma de fármacos supressores.⁵¹

A atividade catalítica da urease produzida pela *H. pylori* leva a formação de amónia (NH₄) e os IBP poderão aumentar ainda mais este composto através dos ciclos biológicos do nitrogénio de outras bactérias gástricas. Os IBP contribuem também para um aumento de IL-1 β , um potente fator pró-inflamatório (Fig. 3).¹⁵

Portanto, o uso de IBP poderá contribuir para a progressão da gastrite atrófica associada à infecção por *H. pylori*. Perante a evidência, o relatório do consenso europeu *Maastricht V / Florence*⁵¹ (2017) recomenda a erradicação de *H. pylori* antes de iniciar terapêutica prolongada com IBP.

2.7. Sobrecrecimento de bactérias não - *H. pylori*

A secreção de ácido gástrico é parte integrante do sistema de defesa contra agentes patogénicos ingeridos e é também determinante da composição da microbiota gastrointestinal. A supressão ácida pelos IBP pode, assim, levar ao sobrecrecimento bacteriano na mucosa gástrica, exacerbando o processo inflamatório e predispondo os doentes a infeções gastrointestinais.⁵²

Sanduleanu *et al.*⁵³, num estudo caso-controlo com doentes com DRGE, concluíram que os pacientes sob tratamento de supressão ácida (com IBP ou ARH2) apresentavam uma prevalência de infeção por *H. pylori* similar aos controlos, mas uma maior prevalência de bactérias não-*H. pylori* (cerca de 60% ($P < 0.0001$) nos grupos experimentais contra 29% no grupo controlo ($P < 0.002$)). Ambos os tipos de bactérias constituíam fatores de risco independentes para gastrite atrófica. A presença simultânea dos dois associava-se a um risco ainda mais marcado não só de gastrite atrófica, como também de maiores níveis de citocinas inflamatórias, como IL-1b e IL-8. Parece ainda haver um aumento do número de bactérias das floras comensais (maioritariamente flora oral), que possuem redutase do nitrato para produzir compostos N-nitroso, conhecidos carcinogéneos.³⁷

2.8. Défice de Vitamina B12

A vitamina B12 (cobalamina) é libertada das proteínas alimentares graças à ação da pepsina, a qual resulta da ativação do pepsinogénio pelo ácido gástrico parietal. As células parietais são também responsáveis pela libertação de fator intrínseco, fundamental para a absorção ileal da vitamina. Deste modo, a hipocloridria induzida pelos IBP, assim como a atrofia da mucosa gástrica para a qual os IBP também poderão contribuir, poderá resultar em défice de vitamina B12.

Em estudos caso-controlo, constatou-se uma associação significativa entre o défice de vitamina B12 e o uso de IBP e ARH2 por mais de dois anos.^{54,55} No entanto, calcula-se que, como as reservas de cobalamina rondam os 2-4g e o seu consumo apenas 1mg/dia, este défice vitamínico será uma consequência incomum do uso muito prolongado de IBP.⁴ Considerando a evidência, a Associação Americana de Gastreenterologia opõe-se ao rastreio, por rotina, deste défice vitamínico em utilizadores de IBP, apesar de poder ser considerado.⁵⁶

Não obstante, é sabido que as vitaminas B são essenciais para as reações de metilação e reparação de DNA, podendo propor-se uma relação inversa entre os níveis de vitamina B12 e cancro

gástrico.⁵⁷ De facto, Miranti *et al.*⁵⁸ mostraram que pacientes com cancro gástrico não-cardia apresentavam níveis mais baixos de vitamina B12 até 17 anos antes do diagnóstico. No entanto, a prevalência de positividade serológica para *H. pylori* era extremamente elevada (89% no grupo de controlo e 99% no grupo com cancro gástrico). A infeção por *H. pylori* poderá, portanto, ser o fator causal inaugural que leva à atrofia gástrica, à absorção deficiente de vitamina B12 e, por fim, a cancro gástrico, apesar de não se excluir o papel teórico independente do défice de vitamina B12 na carcinogénese.

3. Evidência da relação entre o uso de IBP e Cancro Gástrico

A possibilidade de existir uma associação entre hipergastrinemia e tumorigénese gástrica surgiu na década de 80, depois de se desenvolverem estudos que mostravam a formação de carcinóides gástricos em ratos submetidos à toma do potente ARH2 loxitidina, ou à toma do IBP omeprazole.³⁰⁻³² Nessa altura, a farmacêutica *Glaxo* parou de desenvolver loxitidina, mas a *Astra* continuou com ensaios clínicos envolvendo o omeprazole. Não tendo havido evidência científica robusta de que a hipergastrinemia e as alterações da linhagem neuroendócrina secundárias ao tratamento com IBP pudessem intervir na carcinogénese gástrica em humanos, o uso destes fármacos foi difundido exponencialmente, numa área farmacêutica particularmente competitiva.

Recentemente, vários autores têm retomado a pesquisa sobre a eventual associação entre o uso de IBP e cancro gástrico.

Rodriguez *et al.*⁵⁹ desenvolveram um estudo caso-controlo a partir da base de dados de registos de medicina geral e familiar do Reino Unido, durante o período de 1994 a 2001. Entre uma amostra de 10 522 indivíduos, os doentes com indicação para terapia prolongada com IBP por DUP (úlceras gástricas, duodenais ou não especificadas) apresentavam um risco quatro vezes maior de adenocarcinoma gástrico não-cardial (OR 4.66, IC 95% 2.42–8.97); os doentes com outras indicações para terapia com IBP não apresentavam associação significativa (OR 1.18, IC 95% 0.60–2.32). Assim, a terapia com IBP poderá ser um marcador de risco aumentado de cancro gástrico; no entanto, a associação poderá ser explicada pela indicação terapêutica subjacente.

Outro estudo caso-controlo, levado a cabo por Tanim *et al.*⁴⁶, baseou-se em doentes diagnosticados com cancro gástrico entre 1995 e 2003, a partir dos registos dos seguros de saúde do Quebec (Canadá). Constatou-se uma associação entre o uso de fármacos supressores de acidez (IBP ou ARH2) nos cinco anos prévios ao estudo e o aparecimento de cancro gástrico (OR 1.46, IC 95% 1.22-1.74). Quando separados por fármaco, os OR para IBP eram ligeiramente superiores. Excluíram-se prescrições de novo nos últimos seis meses, para evitar o viés protopático. Tal como no estudo anteriormente citado, a causalidade pode ser enviesada pela própria indicação da terapêutica.

Poulsen *et al.*⁶⁰ desenvolveram um estudo coorte baseado em registos clínicos de 1990 a 2003 da Dinamarca, recorrendo a uma amostra de 280 872 indivíduos. Os autores detetaram, após incorporarem 1 ano de intervalo entre a prescrição e o diagnóstico, um rácio de taxas de incidência para cancro gástrico de 1.2 (IC 95% 0.8–2.0) em utilizadores de IBP e 1.2 (IC 95% 0.8–1.8) em utilizadores de ARH2, quando comparados com os não utilizadores. Sem o intervalo de 1 ano, o

cálculo do risco seria muito maior (9 e 2.8, respetivamente), o que refletirá a importância de evitar o viés protopático. No entanto, considerando o intervalo, o risco aumentava com o aumento das prescrições e da duração de follow-up, o que justifica, segundo os autores, investigação aprofundada. A infeção por *H. pylori* é admitida como possível confundidor, não tendo sido relatado o *status* infeccioso, nem a existência de lesões pré-neoplásicas prévias.

Brusselaers *et al.*⁶¹ delinearam um estudo coorte baseado na população sueca exposta a terapia de supressão ácida, de 2005 a 2012. Foram comparados os pacientes sob terapia de manutenção (>180 dias) com IBP aos doentes sob terapia de manutenção com ARH2. Excluíram-se as prescrições feitas no ano prévio ao início do estudo. Entre 843 003 indivíduos, o risco de cancro gástrico era três vezes maior (TIP 3.38, IC 95% 3.23-3.53) em doentes sob terapia com IBP, sendo especialmente aumentado em pacientes com mais de quarenta anos (TIP 22.76, IC 95% 15.94-31.52). As taxas de incidência padronizadas eram superiores em doentes com indicações terapêuticas associadas a risco neoplásico (como infeção por *H. pylori* ou DUP), mas também se encontrou um risco aumentado entre aquelas sem associação conhecida a carcinogénese gástrica (por exemplo, DRGE (TIP 3.04, IC 95% 2.80-3.31)) ou aquelas consideradas protetoras (por exemplo, utilizadores de aspirina (TIP 1.93, IC 95% 1.70-2.18)). A associação era similar para cancro do cardia ou não-cardia. Da análise especificada para adenocarcinoma, retiraram-se resultados semelhantes (TIP 3.38, IC95% 3.23-3.53). O mais interessante foi o facto de não se registar um aumento significativo do risco em doentes sob terapia com ARH2, tendo estes as mesmas indicações terapêuticas. Os autores concluíram que o viés da indicação parecia, assim, ter sido ultrapassado e que o uso de IBP poderia constituir fator de risco independente para cancro gástrico.

Cheung *et al.*³⁷ desenvolveram um estudo coorte que tem sido amplamente discutido, no qual se propuseram a estudar a associação entre IBP e cancro gástrico em pacientes infetados por *H. pylori* sujeitos a terapia de erradicação da mesma. O estudo baseou-se em bases de dados clínicos de Hong Kong e os pacientes selecionados foram submetidos a terapia tripla de erradicação de *H. pylori* à base de claritromicina entre 2003 e 2012. Foram excluídos pacientes diagnosticados com cancro gástrico nos doze meses após a terapia de erradicação, assim como os doentes com DUP. Foram também excluídos pacientes que iniciaram toma de IBP ou ARH2 seis meses antes da deteção de cancro gástrico, para evitar o viés protopático. O grupo de controlo era constituído pelos doentes sob terapia com ARH2. Os pacientes que tomavam IBP com uma frequência menor que semanal foram classificados como “não utilizadores”. Entre 63 397 pacientes, 153 (0.24%) desenvolveram cancro gástrico durante um follow-up de 7.6 anos; todos foram classificados como adenocarcinomas. A

mediana temporal entre a terapia de erradicação e o desenvolvimento da neoplasia foi de 4.9 anos. O uso de IBP associou-se a um risco aumentado de neoplasia gástrica (RR 2.44, IC 95% 1.42-4.20), particularmente do tipo não-cardia, enquanto os ARH2 não mostraram associação (RR 0.72, IC 95% 0.48-1.07). O risco aumentava com a duração (RR 5.04, IC 95% 1.23-20.61 para >1 ano de uso; RR 6.65, IC 95% 1.62-27.26 para >2 anos de uso e RR 8.34, IC 95% 2.02-34.41 para ≥3 anos) e frequência de uso (RR 2.43, IC 95% 1.37-4.31 para toma semanal e RR 4.55, IC 95% 1.12-18.52 para toma diária). A diferença de risco absoluto ajustada para o uso de IBP vs. não-IBP era 4.29 (IC 95% 1.25-9.54) por 10 000 pessoas-ano. Assim, os IBP poderão constituir um fator de risco para cancro gástrico, mesmo após erradicação da *H. pylori*.

O estudo de Cheung *et al.*⁶² merece algumas reflexões especiais. É importante ressaltar que associação não significa causalidade. Apesar dos autores terem tido em conta, na análise estatística, comorbilidades e outros medicamentos tomados pelos pacientes (ao contrário de muitos outros autores), o estudo não considerou o impacto dos fatores de risco relativos ao estilo de vida e história familiar. Efetivamente, os resultados podem não ser transponíveis para a população ocidental, atendendo à maior prevalência de cancro gástrico no Oriente.^{2,63} Uma das grandes falhas do estudo é a ausência de garantia da cura da infeção por *H. pylori* após o tratamento. Efetivamente, os pacientes podem permanecer *H. pylori* positivo por várias razões, entre elas a recusa de follow-up e de novos testes e tratamentos. Estes pacientes poderão ter uma necessidade acrescida de tomar IBP para controlar os sintomas dispépticos. É sabido que a infeção por *H. pylori* e a consequente atrofia gástrica constituem fatores de risco independentes para cancro gástrico. Finalmente, a análise estatística rigorosa dos achados, afastando fatores confundidores, é dificultada pelas múltiplas variáveis, incluindo a regularidade da toma de IBP. Efetivamente, a definição de “não utilizadores” de IBP (frequência menor que semanal) poderá excluir indivíduos expostos ao risco.

Niikura *et al.*⁶⁴ desenvolveram, no Japão, um estudo coorte retrospectivo envolvendo 571 doentes submetidos a erradicação de *H. pylori* entre 1998 e 2017, procedendo a um ajuste estatístico para lesões gástricas pré-malignas. Foram identificados 54 casos de cancro gástrico. O uso de IBP foi associado a um risco aumentado de cancro gástrico, após ajustamento de confundidores (HR 3.61, IC 95% 1.49–8.77). Os ARH2 não se associaram a risco significativo (HR 2.65, P=0.155). No subgrupo de pacientes com metaplasia intestinal moderada (antro), os IBP associavam-se a um risco substancialmente aumentado (HR 16.0, IC 95% 1.90–134); nos subgrupos de pacientes com metaplasia intestinal severa ou nenhuma lesão metaplásica, não se verificou associação (HR 3.6, IC 95% 0.62–15.0). Tal evidência, apesar de poder resultar da pequena dimensão da amostra, poderá

refletir a importância do ajustamento dos dados para lesões pré-cancerosas. A hipocloridria induzida pelos IBP poderá atuar sinergicamente com as alterações metaplásicas no aumento do risco. Em concordância com Cheung *et al.*⁶², os autores alegam que estes fármacos poderão aumentar o risco de cancro gástrico mesmo após erradicação de *H. pylori*.

Peng *et al.*⁶⁵ desenvolveram um estudo caso-controlo (1:1) no Taiwan, baseado em 2122 pacientes diagnosticados com DRGE entre 1996 e 2011. Excluíram-se pacientes que tivessem iniciado a toma de IBP no último ano antes do diagnóstico de cancro gástrico ou que tivessem outra malignidade ou infeção por *H. pylori*. O OR ajustado para cancro gástrico em pacientes que receberam IBP era de 2.48 (IC 95% 1.92-3.20); o risco incluía cancro gástrico proximal, distal ou não especificado. Tal como no estudo de Cheung *et al.*, o risco de cancro gástrico associado a IBP era mais do dobro.

Lai *et al.*⁶⁶, num outro estudo caso-controlo (1:1) a partir da mesma base de dados de Peng *et al.*, estudaram doentes diagnosticados com cancro gástrico. Excluíram-se pacientes que tivessem começado a tomar IBP no último ano antes do diagnóstico ou que tivessem outra malignidade. Entre uma amostra de 1298, os OR encontrados para cancro gástrico eram de 1.59 (IC 95% 1.24-2.05) para uso de IBP <6 meses e 2.00 (IC 95% 1.36-2.95) para uso >6 meses, sugerindo um efeito duração-dependente.

4. Discussão

Tendo os IBP um uso tão difundido mundialmente, impõe-se definir o seu possível papel na carcinogénese gástrica. Ainda que esteja bem estabelecida a ocorrência de alterações morfofuncionais, entre elas a hipergastrinemia e fenómenos hiperplásicos das linhagens neuroendócrina e parietal, a associação entre o uso prolongado de IBP e cancro gástrico exige uma análise mais complexa.

A relação entre a hipocloridria e hipergastrinemia induzidas por IBP e os carcinóides gástricos foi bem estabelecida em modelos animais, mas não em humanos. Tal como no rato submetido a tratamento com IBP, verificam-se fenómenos hiperplásicos de células ECL também no homem. Parece ingénuo acreditar que, perante o mesmo evento desencadeador, o processo carcinogénico seja diferente na espécie humana. Importa lembrar que a maioria dos processos biológicos demoram menos tempo a acontecer em animais de vida curta.⁶⁷ Efetivamente, atendendo a que os processos neoplásicos no humano requerem décadas para se desenvolverem, a magnitude do risco neoplásico dos IBP ainda não pode ser prevista. Depois de sugerida a dificuldade em diferenciar a linhagem celular de origem aquando da escalada neoplásica, mais grave e urgente se tornou a discussão.

Apesar da aparente robustez dos estudos que associam os IBP ao cancro gástrico, a investigação deve ser aprofundada antes de se chegar a uma conclusão final.

Na área da farmacoepidemiologia, existem inúmeros vieses que podem comprometer severamente o estabelecimento de relações de causalidade. Em muitos estudos com IBP, os diversos confundidores podem não ser adequadamente ajustados na análise estatística. De facto, nenhum foi especificamente designado para estudar os eventos associados aos IBP.

No que diz respeito ao viés da indicação, sabe-se que o fator causal de cancro gástrico pode não ser a exposição a IBP para alívio sintomático, mas sim a própria patologia que motivou a toma dos mesmos. Vários autores citados alegam que, pelo facto de os ARH2 não se associarem a um risco aumentado de cancro gástrico, o viés da indicação pode ser rejeitado, dado as indicações médicas para o uso de ambas as classes serem sobreponíveis. Esta conclusão deveria advir de estudos que comparassem diretamente as taxas de neoplasia gástrica naqueles que tomam ARH2 e naqueles que tomam IBP.⁶⁸

Sintomas dispépticos secundários a processos neoplásicos podem levar, igualmente, à toma de IBP para alívio sintomático, ainda antes do diagnóstico da própria neoplasia, constituindo outro

importante viés – viés protopático ou da causalidade reversa. Excluir doentes que iniciaram a toma de IBP pouco tempo antes do diagnóstico neoplásico é, portanto, fundamental.

Alguns estudos mostraram que pacientes consumidores de IBP têm, de modo geral, mais comorbilidades do que os não consumidores e poderão desenvolver mais doenças.^{68, 69} Esta será uma possível justificação para o facto de os IBP serem associados a tantos efeitos adversos, a longo prazo, para além de e incluindo o carcinoma gástrico. Concordantemente, muitos destes doentes encontram-se polimedicados; alguns medicamentos, incluindo estatinas, metformina, aspirina ou AINEs podem também desempenhar um papel importante na carcinogénese.³⁷

Idealmente, os estudos deveriam ser prospetivos e incluir uma amostra grande de doentes que iniciam toma de IBP prolongada, estudados durante um longo follow-up. Efetivamente, o melhor método para aferir causalidade serão estudos randomizados controlados, designados especificamente para estudar a relação de causalidade. Doentes sem toma de IBP deveriam servir de controlo. Para evitar o maior número possível de confundidores, os doentes devem ser submetidos a terapia de erradicação de *H. pylori*, devendo o sucesso da mesma ser confirmado *a posteriori*. Igualmente, devem-se excluir pacientes com lesões pré-neoplásicas ou história familiar de cancro gástrico.¹⁵ O papel da vitamina B12 deve também ser incluído como variável nos estudos vindouros.^{15,}

70

Importa ressaltar que a incidência do cancro gástrico tem vindo a diminuir gradualmente nos últimos 50 anos, nomeadamente no que diz respeito ao cancro não-cardia.^{2, 37, 71} Apesar disso, o número absoluto de novos casos por ano tem vindo a aumentar, provavelmente pelo envelhecimento da população. Este declínio relativo constituiu, inicialmente, um argumento contra o papel dos IBP na carcinogénese gástrica, atendendo ao aumento do seu uso nas últimas décadas. No entanto, esta aparente relação inversa poderá ser explicada pela diminuição da infeção por *H. pylori*, assim como pelo melhor processamento dos produtos alimentares, mascarando um verdadeiro papel causal dos IBP. Importa ressaltar que, por razões pouco claras, a tendência descendente foi interrompida em pacientes jovens (25 a 39 anos) nos últimos anos.^{2, 72}

Conclusão

Embora não exista, até à data, evidência científica consistente para estabelecer uma relação de causalidade entre a terapêutica com IBP e o cancro gástrico, estão amplamente demonstradas alterações funcionais e estruturais causadas pela supressão ácida.

A instituição de terapêutica prolongada com IBP deve, pois, ser criteriosa. É fundamental individualizar a abordagem terapêutica, avaliando cuidadosamente o risco-benefício para cada caso. Os médicos devem sempre optar pela menor dose e duração de tratamento eficaz. A necessidade de uso prolongado de IBP deve ser particularmente ponderada em indivíduos jovens, uma vez que o eventual processo carcinogénico é demorado.

Urge procurar marcadores que possam identificar precocemente consequências do uso de IBP. A CgA sérica poderá constituir um teste de rastreio útil para a deteção de alterações proliferativas das células ECL.

Dada a possível relação sinérgica entre os IBP e a gastrite por *H. pylori* no desenvolvimento de gastrite atrófica, é importante cumprir a recomendação do consenso europeu *Maastricht V*⁵¹, erradicando a bactéria em doentes que requerem terapêutica prolongada com IBP.

Futuramente, serão desejáveis estudos prospetivos controlados, planeados especificamente para aferir a relação de causalidade proposta, comportando uma adequada dimensão temporal e amostral.

Referências

1. Sitarz, R., M. Skierucha, J. Mielko, *et al.*, *Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment*. Cancer Manag Res, 2018. **10**: p. 239-248.
2. Torre, L.A., F. Bray, R.L. Siegel, *et al.*, *Global cancer statistics, 2012*. CA Cancer J Clin, 2015. **65**(2): p. 87-108.
3. SCImago, (n.d.). SJR — SCImago Journal & Country Rank [Portal]. SCImago Group. Disponível em: <http://www.scimagojr.com> (consultado pela última vez em abril de 2019).
4. Schubert, M.L., *Physiologic, pathophysiologic, and pharmacologic regulation of gastric acid secretion*. Curr Opin Gastroenterol, 2017. **33**(6): p. 430-438.
5. Han, Y., J. Park, N. Kangwan, *et al.*, *Role Of Proton Pump Inhibitors In Preventing Hypergastrinemia-Associated Carcinogenesis And In Antagonizing The Trophic Effect Of Gastrin*. Journal Of Physiology And Pharmacology, 2015. **66**(2): p. 159-167.
6. Lundell, L., M. Vieth, F. Gibson, *et al.*, *Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology*. Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 2015. **42**(649–663).
7. Savarino, V., F. Di Mario and C. Scarpignato, *Proton pump inhibitors in GORD An overview of their pharmacology, efficacy and safety*. Pharmacol Res, 2009. **59**(3): p. 135-53.
8. Moo Shin, J. and G. Sachs, *Pharmacology of Proton Pump Inhibitors*. Curr Gastroenterol Rep, 2008. **10**(6): p. 528–534.
9. Forte, J.G. and L. Zhu, *Apical recycling of the gastric parietal cell H,K-ATPase*. Annu Rev Physiol, 2010. **72**: p. 273-96.
10. Huang, J.Q. and H.R. Hunta, *pH, Healing Rate and Symptom Relief in Acid-Related Diseases*. Yale Journal of Biology and Medicine, 1996. **69**: p. 159-174.
11. Strand, D.S., D. Kim and D.A. Peura, *25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review*. Gut Liver, 2017. **11**(1): p. 27-37.
12. Goldstein, J.A., *Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily*. British Journal of Clinical Pharmacology, 2001. **52**: p. 349±355.
13. Li, M.J., Q. Li, M. Sun, *et al.*, *Comparative effectiveness and acceptability of the FDA-licensed proton pump inhibitors for erosive esophagitis: A PRISMA-compliant network meta-analysis*. Medicine (Baltimore), 2017. **96**(39): p. e8120.
14. Wolfe, M., M. and G. Sachs, *Acid Suppression: Optimizing Therapy for Gastroduodenal Ulcer Healing, Gastroesophageal Reflux Disease, and Stress-Related Erosive Syndrome*. Gastroenterology, 2000. **119**: p. 9–31.
15. Malfertheiner, P., A. Kandulski and M. Venerito, *Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks*. Nature Rev. Gastroenterol. Hepatol., 2017. **14**(12): p. 697-710.
16. Pounder, R. and J. Smith, *Drug-induced changes of plasma gastrin concentration*. Gastroenterol Clin North Am, 1990. **19**(1): p. 141-53.
17. Savarino, V., P. Dulbecco and E. Savarino, *Are proton pump inhibitors really so dangerous?* Dig Liver Dis, 2016. **48**(8): p. 851-9.
18. Fiocca, R., L. Mastracci, S.E. Attwood, *et al.*, *Gastric exocrine and endocrine cell morphology under prolonged acid inhibition therapy: results of a 5-year follow-up in the LOTUS trial*. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2012. **36**(10): p. 959-71.
19. Laine, L., D. Ahnen, C. McClain, *et al.*, *Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors*. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2000. **14**: p. 651–668.

20. Cats, A., B. Edschenk, E. Bloemena, *et al.*, *Parietal cell protrusions and fundic gland cysts during omeprazole maintenance treatment*. Human Pathology, 2000. **31**(6): p. 684-690.
21. Driman, D.K., C. Wright, G. Tougas, *et al.*, *Omeprazole Produces Parietal Cell Hypertrophy and Hyperplasia in Humans*. Digestive Diseases and Sciences, 1996. **41**(10): p. 2039-2047.
22. Reimer, C., B. Sondergaard, L. Hilsted, *et al.*, *Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy*. Gastroenterology, 2009. **137**(1): p. 80-7, 87 e1.
23. Sanduleanu, S., A. De Bruine, M. Stridsberg, *et al.*, *Serum chromogranin A as a screening test for gastric enterochromaffin-like cell hyperplasia during acid-suppressive therapy*. European Journal of Clinical Investigation, 2001. **31**: p. 802–811.
24. Pregun, I., L. Herszenyi, M. Juhasz, *et al.*, *Effect of proton-pump inhibitor therapy on serum chromogranin a level*. Digestion, 2011. **84**(1): p. 22-8.
25. Waldum, H.L., O. Sordal and R. Fossmark, *Proton pump inhibitors (PPIs) may cause gastric cancer - clinical consequences*. Scand. J. Gastroenterol., 2018. **53**(6): p. 639-642.
26. Jianu, C.S., R. Fossmark, U. Syversen, *et al.*, *A meal test improves the specificity of chromogranin A as a marker of neuroendocrine neoplasia*. Tumour Biol, 2010. **31**(5): p. 373-80.
27. Sundaresan, S., A.J. Kang and J.L. Merchant, *Pathophysiology of Gastric NETs: Role of Gastrin and Menin*. Curr Gastroenterol Rep, 2017. **19**(7): p. 32.
28. Jianu, C.S., R. Fossmark, T. Viset, *et al.*, *Gastric carcinoids after long-term use of a proton pump inhibitor*. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2012. **36**(7): p. 644-9.
29. Rindi, G., O. Luinetti, M. Cornaggia, *et al.*, *Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: A clinicopathologic study*. Gastroenterology, 1993. **104**(4): p. 994-1006.
30. Poynter, D., C.R. Pick, R.A. Harcourt, *et al.*, *Association of long lasting unsurmountable histamine H2 blockade and gastric carcinoid tumours in the rat*. Gut, 1985. **26**: p. 1284-1295.
31. Ekman, L., E. Hansson, N. Havu, *et al.*, *Toxicological studies on omeprazole*. Scandanavian Journal of Gastroenterology, 1985. **20**(Suppl 108): p. 53-69.
32. Havu, N., *Enterochromaffin-like cell carcinoids of gastric mucosa in rats after life-long inhibition of gastric secretion*. Digestion, 1986. **35**(1): p. 42-55.
33. Mattsson, H., N. Havu, J. Bräutigam, *et al.*, *Partial gastric corpectomy results in hypergastrinemia and development of gastric enterochromaffinlike-cell carcinoids in the rat*. Gastroenterology, 1991. **100**(2): p. 311-319.
34. Simonsson, M., S. Eriksson, R. Hakanson, *et al.*, *Endocrine Cells in the Human Oxyntic Mucosa*. Scand. J. Gastroenterol., 1988. **23**: p. 1089-1099.
35. Freston, J.W., *Clinical Significance of Hypergastrinaemia: Relevance to Gastrin Monitoring During Omeprazole Therapy*. Digestion, 1992. **51**: p. 102-114.
36. Bakkelund, K., R. Fossmark, I. Nordrum, *et al.*, *Signet Ring Cells in Gastric Carcinomas Are Derived from Neuroendocrine Cells*. Journal of Histochemistry & Cytochemistry, 2006. **54**(6): p. 615 – 621.
37. Cheung, K.S. and W.K. Leung, *Long-term use of proton-pump inhibitors and risk of gastric cancer: a review of the current evidence*. Therap Adv Gastroenterol, 2019. **12**: p. 1756284819834511.
38. Waldum, H.L., S. Aase, I. Kvetnoi, *et al.*, *Neuroendocrine Differentiation in Human Gastric Carcinoma*. Cancer, 1998. **83**: p. 435–444.
39. Qvigstad, G., T. Qvigstad, B. Westre, *et al.*, *Neuroendocrine differentiation in gastric adenocarcinomas associated with severe hypergastrinemia and/or pernicious anemia*. APMIS, 2002. **110**: p. 132–139.

40. Fossmark, R., O. Sordal, C.S. Jianu, *et al.*, *Treatment of gastric carcinoids type 1 with the gastrin receptor antagonist netazepide (YF476) results in regression of tumours and normalisation of serum chromogranin A*. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2012. **36**(11-12): p. 1067-75.
41. Boyce, M., A.R. Moore, L. Sagatun, *et al.*, *Netazepide, a gastrin/cholecystokinin-2 receptor antagonist, can eradicate gastric neuroendocrine tumours in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis*. *Br J Clin Pharmacol*, 2017. **83**(3): p. 466-475.
42. Mjones, P., I.S. Nordrum, O. Sordal, *et al.*, *Expression of the Cholecystokinin-B Receptor in Neoplastic Gastric Cells*. *Horm Cancer*, 2018. **9**(1): p. 40-54.
43. Tran-Duy, A., B. Spaetgens, A.W. Hoes, *et al.*, *Use of Proton Pump Inhibitors and Risks of Fundic Gland Polyps and Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-analysis*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016. **14**(12): p. 1706-1719 e5.
44. Martin, F.C., G. Chenevix-Trench and N.D. Yeomans, *Systematic review with meta-analysis: fundic gland polyps and proton pump inhibitors*. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2016. **44**(9): p. 915-925.
45. Jalving, M., J.J. Koornstra, J. Wesseling, *et al.*, *Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy*. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2006. **24**(9): p. 1341-1348.
46. Worthley, D.L., K.D. Phillips, N. Wayte, *et al.*, *Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome*. *Gut*, 2012. **61**(5): p. 774-9.
47. Yanaru-Fujisawa, R., S. Nakamura, T. Moriyama, *et al.*, *Familial fundic gland polyposis with gastric cancer*. *Gut*, 2012. **61**(7): p. 1103-4.
48. Correa, P. and M.B. Piazuelo, *The gastric precancerous cascade*. *J Dig Dis*, 2012. **13**(1): p. 2-9.
49. Uemura, N., S. Okamoto, S. Yamamoto, *et al.*, *Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer*. *NEJM*, 2001. **345**: p. 784-789.
50. Kuipers, E.J., L. Lundell, E.C. Linkenberg -Knol, *et al.*, *Atrophic gastritis and helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication*. *NEJM*, 1996. **334** (16).
51. Malfertheiner, P., F. Megraud, C.A. O'Morain, *et al.*, *Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report*. *Gut*, 2017. **66**(1): p. 6-30.
52. Leonard, J., J.K. Marshall and P. Moayyedi, *Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression*. *Am J Gastroenterol*, 2007. **102**(9): p. 2047-56; quiz 2057.
53. Sanduleanu, S., D. Jonkers, A. De Bruine, *et al.*, *Double gastric infection with Helicobacter pylori and nonHelicobacter pylori bacteria during acid-suppressive therapy: increase of pro-inflammatory cytokines and development of atrophic gastritis*. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2001. **15**: p. 1163-1175.
54. Valuck, R.J. and J.M. Ruscin, *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**(4): p. 422-8.
55. Lam, J.R., J.L. Schneider, W. Zhao, *et al.*, *Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency*. *JAMA*, 2013. **310**(22): p. 2435-42.
56. Freedberg, D.E., L.S. Kim and Y.X. Yang, *The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association*. *Gastroenterology*, 2017. **152**(4): p. 706-715.
57. Palmer, A.M., E. Kamynina, M.S. Field, *et al.*, *Folate rescues vitamin B12 depletion-induced inhibition of nuclear thymidylate biosynthesis and genome instability*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017. **114**(20): p. E4095-E4102.

58. Miranti, E.H., R. Stolzenberg-Solomon, S.J. Weinstein, *et al.*, *Low vitamin B12 increases risk of gastric cancer: A prospective study of one-carbon metabolism nutrients and risk of upper gastrointestinal tract cancer*. *Int J Cancer*, 2017. **141**(6): p. 1120-1129.
59. Garcia Rodriguez, L.A., J. Lagergren and M. Lindblad, *Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a nested case control study in the UK*. *Gut*, 2006. **55**(11): p. 1538-44.
60. Poulsen, A.H., S. Christensen, J.K. McLaughlin, *et al.*, *Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study*. *Br J Cancer*, 2009. **100**(9): p. 1503-7.
61. Brusselaers, N.W., K.; Engstrand, L.; Lagergren, J., *Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden*. *BMJ Open*, 2017. **7**.
62. Cheung, K.S.C., E. W.; Wong, A. Y. S.; Chen, L.; Wong, I. C. K.; Leung, W. K., *Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for Helicobacter pylori: a population-based study*. *Gut*, 2017. **67**(1): p. 28-35.
63. Liatsos, C. and T. Rokkas, *The Effect of Chronic Use of Proton Pump Inhibitors on Gastric Cancer: Should We Be Aware of It?* *Dig Dis*, 2018: p. 1-2.
64. Niihura, R., Y. Hayakawa, Y. Hirata, *et al.*, *Long-term proton pump inhibitor use is a risk factor of gastric cancer after treatment for Helicobacter pylori: a retrospective cohort analysis*. *Gut*, 2018. **67**(10): p. 1908-1910.
65. Peng, Y.C., L.R. Huang, C.L. Lin, *et al.*, *Association between proton pump inhibitors use and risk of gastric cancer in patients with GERD*. *Gut*, 2018.
66. Lai, S.W., H.C. Lai, C.L. Lin, *et al.*, *Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer in a case-control study*. *Gut*, 2018. **68**(4): p. 765-767.
67. Waldum, H.L. and R. Fossmark, *Proton pump inhibitors and gastric cancer: a long expected side effect finally reported also in man*. *Gut*, 2018. **67**(1): p. 199–200.
68. Moayyedi, P., S.J.O. Veldhuyzen van Zanten, L. Hookey, *et al.*, *Proton pump inhibitors and gastric cancer: association is not causation*. *Gut*, 2018.
69. Vaezi, M.F., Y.X. Yang and C.W. Howden, *Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy*. *Gastroenterology*, 2017. **153**(1): p. 35-48.
70. Gueta, I., H. Halkin, N. Markovits, *et al.*, *Proton pump inhibitors and the risk for gastric cancer: possible confounding by serum vitamin B 12*. *Gut*, 2018. **67**(10): p. 1904.
71. Jemal, A., F. Bray, M.M. Center, *et al.*, *Global cancer statistics*. *CA Cancer J Clin*, 2011. **61**(2): p. 69-90.
72. Anderson, W.F., M.C. Camargo, J.F. Fraumeni, Jr., *et al.*, *Age-specific trends in incidence of noncardia gastric cancer in US adults*. *JAMA*, 2010. **303**(17): p. 1723-8.

Anexos

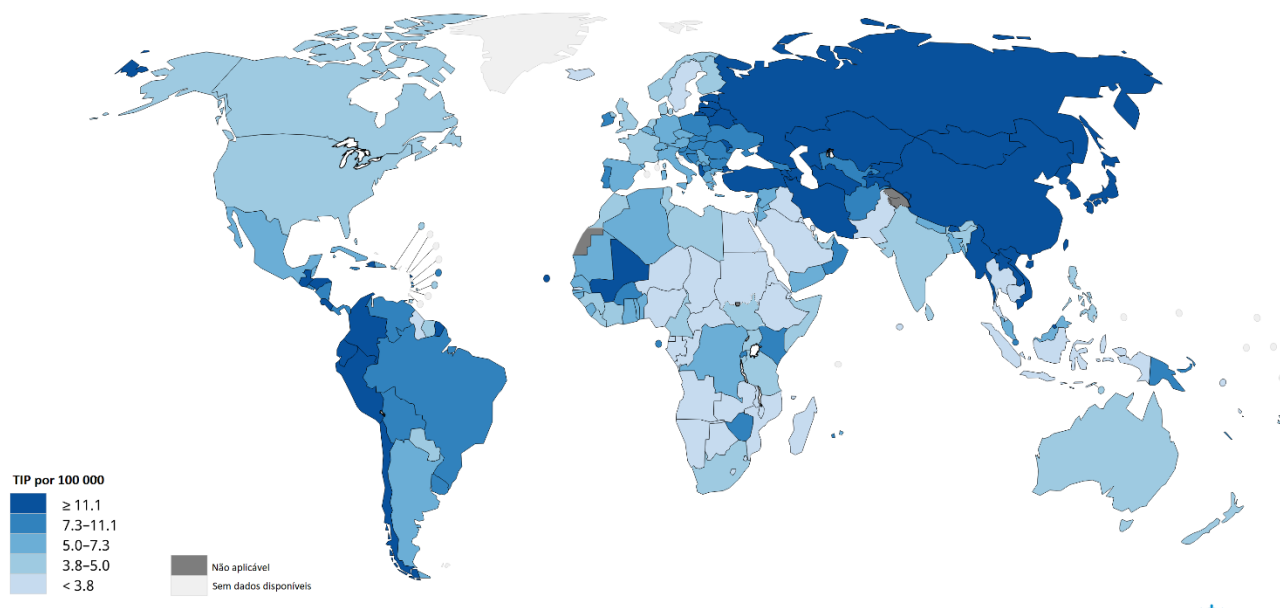


Figura 1 - Distribuição geográfica da taxa de incidência padronizada para a idade (TIP) de cancro gástrico, referente a ambos os sexos, em 2018. (Traduzido de GLOBOCAN 2018, *World Health Organization*. Esta tradução não foi criada pela WHO e a WHO não se responsabiliza pelo seu conteúdo.)

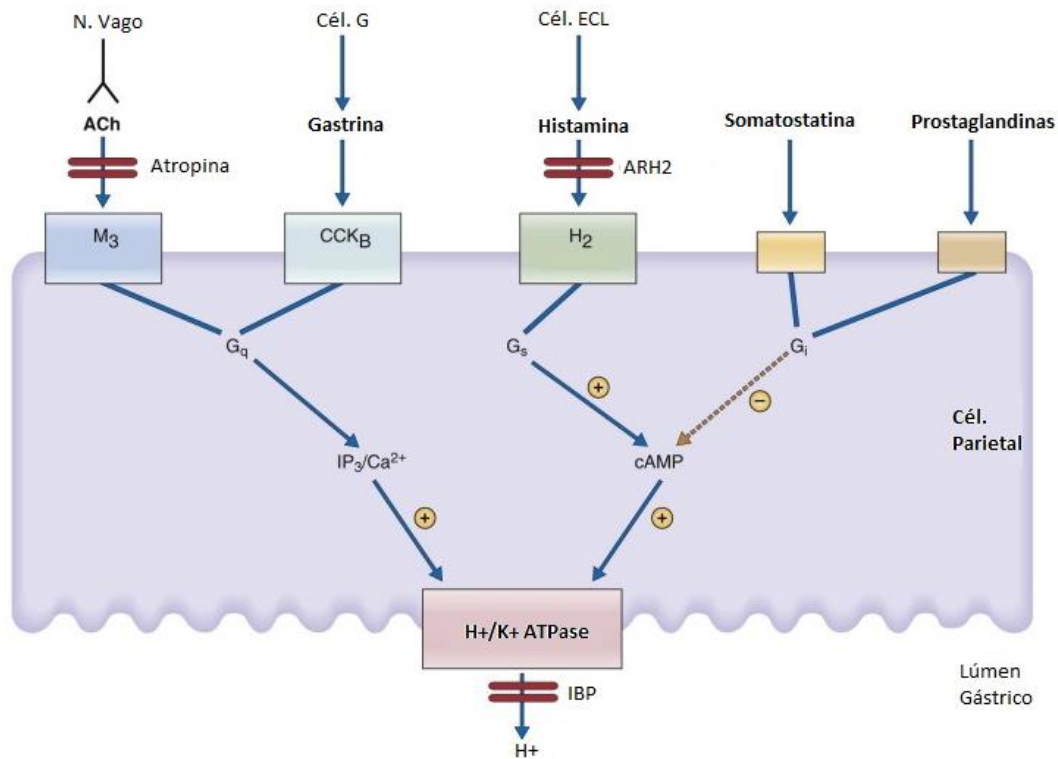


Figura 2 - Regulação da atividade da célula parietal. Ach: acetilcolina; ARH2: antagonista do recetor de histamina H2; cAMP: adenosina monofosfato cíclico; CCKb: recetor de colecistoquinina - B (ou -2); Cél. ECL: célula tipo-enterocromafim; Cél. G: célula G; Cél. Parietal: célula parietal; H: histamina; IBP: inibidor da bomba de protões; IP3: trifosfato de inositol; M3: recetor muscarínico - 3; N. vago: nervo vago. (Adaptado, com autorização autoral, de Costanzo L. *Physiology*, 4ª edição. Filadélfia: Saunders, 2010.)

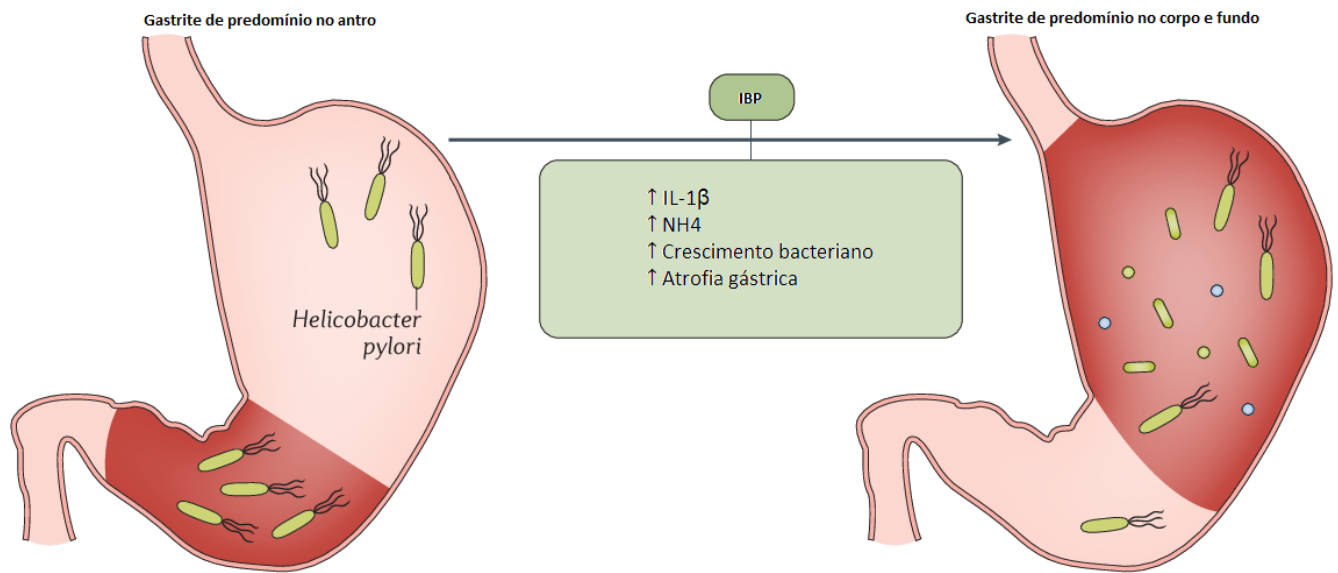


Figura 3 - Efeitos da inibição gástrica com IBP na gastrite por *H. pylori*. IBP: inibidor da bomba de prótons; IL-1 β : Interleucina 1 β ; NH₄: Amônia. (Adaptado de Malfertheiner, P., A. Kandulski and M. Venerito, *Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017. 14(12): p. 697-710.¹⁵)