



USO CRÔNICO DE INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS E A QUANTIDADE DE CÉLULAS G, D E ECL NO ESTÔMAGO

Chronic use of proton pump inhibitors and the quantity of G, D, and ECL cells in the stomach

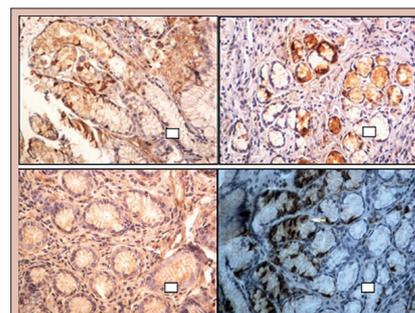
Silvia Maria Perrone CAMILO¹*, Élia Cláudia de Souza ALMEIDA¹*, Jacqueline Batista SOUSA²*, Luana Perrone CAMILO³*, Renata Margarida ETCHEBEHERE⁴*

RESUMO – Racional: A inibição ácida pelo uso crônico de inibidores de bomba de prótons e o possível aumento da gastrina podem ser seguidos de alterações na regulação da produção do ácido clorídrico. Ainda não está definido se o uso crônico altera a quantidade de células G, D e ECL no estômago ou a razão células G/D. **Objetivo:** Avaliar o número de células G - produtoras de gastrina -, células D - produtoras de somatostatina - e células ECL - produtoras de histamina -, em pacientes com uso crônico de inibidores de bomba de prótons, com ou sem infecção pelo *Helicobacter pylori*. **Método:** Trata-se de estudo retrospectivo avaliando 105 pacientes, 81 usuários crônicos de inibidores de bomba de prótons e 24 controles, através de biópsias com contagem das células G, D e ECL por estudo imunohistoquímico, de forma quantitativa onde havia maior número de células positivas por campo microscópico de grande aumento e em 10 glândulas. **Resultados:** Não houve diferença estatística comparando-se o número de células G, D e ECL. A razão entre as células G e D foi maior nos pacientes usuários crônicos de inibidores de bomba de prótons. **Conclusão:** O uso crônico de inibidores de prótons parece não interferir na contagem das células G, D e ECL, porém, interfere na razão entre as células G e D.

DESCRITORES: Omeprazol. Gastrina. Somatostatina. Células enterocromafim. *Helicobacter pylori*.

ABSTRACT - Background: Acid inhibition from chronic proton pump inhibitor use and a possible increase in gastrin can lead to changes in the regulation of hydrochloric acid production. However, it has not been known whether such chronic use changes the presence of gastrin, delta, and enterochromaffin-like cells in the stomach or the relationship between gastrin and delta cells. **Aim:** To analyze the number of gastrin-producing gastrin cells, somatostatin-producing cells, and histamine-producing cells in patients who were chronic users of proton pump inhibitor, with or without related *Helicobacter pylori* infection. **Methods:** Biopsies from 105 patients, including 81 chronic proton pump inhibitor users (experimental group) and 24 controls, were processed immunohistochemically and subjected to counting of gastrin, delta, and enterochromaffin-like cells in high-magnification microscopic fields and in 10 glands. **Results:** Gastrin cell, delta cell, and enterochromaffin-like cell counts were similar across the groups and appeared to be unaffected by *Helicobacter pylori* infection. The ratio between gastrin cells and delta cells was higher in the chronic users of proton pump inhibitor group than in controls. **Conclusion:** Chronic users of proton pump inhibitor does not affect gastrin cell, delta cell, and enterochromaffin-like cell counts significantly, but may alter the ratio between gastrin cells and delta cells.

HEADINGS: Omeprazole. Gastrin. Somatostatin. Enterochromaffin-like cells. *Helicobacter pylori*.



Positividade na imunohistoquímica para as células G, D e ECL

Mensagem central

Os inibidores de bomba de prótons, como o omeprazol, são seguros e muito usados. Este uso parece não interferir na contagem das células que produzem e controlam a secreção de ácido clorídrico pelo estômago, apenas na razão entre algumas delas

Perspective

Os inibidores de bomba de prótons, como o omeprazol, são seguros e muito usados. Ainda não está claro se o uso crônico destes medicamentos altera a quantidade das células que produzem e controlam a secreção de ácido clorídrico pelo estômago ou a razão entre algumas delas. Concluímos que não há diferenças comparando-se o número de células. Entretanto, a razão entre algumas destas células foi maior nos pacientes usuários destes medicamentos



www.facebook.com/abcdrevista



www.instagram.com/abcdrevista



www.twitter.com/abcdrevista

Trabalho realizado no ¹Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Serviço de Gastroenterologia, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, Brasil; ²Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, Brasil; ³Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein, Graduação em Medicina, São Paulo, SP, Brasil; ⁴Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Subunidade de Patologia Cirúrgica, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, Brasil

Como citar esse artigo: Camilo SMP, Almeida ECS, Sousa JB, Camilo LP, Etchebehere RM. Uso crônico de inibidores de bomba de prótons e a quantidade de células G, D e ECL no estômago. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2020;33(2):e1506. DOI: /10.1590/0102-672020190001e1506

Correspondência:
Renata Margarida Etchebehere
E-mail: renataetch@hotmail.com

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesse: não há
Recebido para publicação: 23/12/2019
Aceito para publicação: 02/04/2020



INTRODUÇÃO

A secreção de ácido desempenha papel importante na regulação da função gástrica. Protege contra agentes patogênicos gastrointestinais, facilita a digestão e absorção de certos nutrientes, e modula o comportamento alimentar^{17,22}.

A produção de ácido clorídrico (HCL) no estômago é realizada em duas regiões principais: a mucosa oxíntica e a antral. Na mucosa oxíntica, localizam-se as células parietais, que constituem 80% da mucosa gástrica secretora de ácido, é encontrada proximalmente no corpo e fundo gástrico e apresenta de permeio células secretoras de histamina, enterocromafins-like (ECL) e células principais secretoras de pepsinogênio. A mucosa distal representa 20% da mucosa gástrica e contém glândulas pilóricas antrais com células G, secretoras de gastrina. Ambas as regiões incluem células mucosas superficiais, células mucosas do colo, células enterocromafins (CE) e células D, que secretam a somatostatina^{11,14,19,24}.

A regulação da secreção de ácido gástrico é conseguida pela interação entre as duas principais células endócrinas gástricas: a célula G e a célula de D. Quando o alimento entra no estômago, o componente proteico estimula as células G a liberar gastrina, que estimula as células ECL a liberar histamina e as células parietais a secretar ácido. Como a acidez do estômago e do duodeno aumenta, as vias de feedback de proteção são ativadas para inibir a secreção de ácido. Um importante controle inibitório mediado pelo ácido está relacionado com a liberação de somatostatina pelas células D¹⁷.

A inibição ácida que acontece pelo uso crônico de inibidores de bomba de prótons (IBP) e o possível aumento da gastrina podem ser seguidos de alterações na regulação dos mecanismos da produção do HCL. Entretanto, ainda é estudado se o uso crônico pode alterar a quantidade de células G, D e ECL, também a razão entre as células G e D nesses pacientes e a influência da infecção pelo *Helicobacter pylori* (HP) nessas alterações.

Portanto, o objetivo desta pesquisa foi analisar o número de células produtoras de gastrina, de somatostatina e de histamina em pacientes usuários crônicos de inibidores de bomba de prótons, com ou sem infecção por *Helicobacter pylori*.

MÉTODO

Trata-se de estudo retrospectivo realizado em hospital público terciário, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (CAAE: 63812217.1.0000.5154), com assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos pacientes.

Inicialmente foram avaliados 105 pacientes, sendo 81 usuários crônicos de IBP (grupo IBP) e 24 não usuários (grupo controle). Entretanto, em alguns casos não foi possível realizar a avaliação imunistoquímica dos três anticorpos.

Todos os pacientes tinham indicação para a realização de endoscopia digestiva alta e estas foram realizadas utilizando aparelho de videogastrosκόpio Olympus® (GIF-Q150 e GIF-2T160) com processadora Exera® -CLV-160. Foram excluídos os pacientes que não concordaram em participar da pesquisa, que não responderam ao questionário, que tinham algum procedimento cirúrgico prévio no aparelho digestivo ou anemia perniciosa. Consideramos uso crônico de IBP quando era feito por tempo superior a 6 meses e de modo contínuo.

Antes da realização da EDA foram colhidos 4 ml de sangue para dosagem de gastrina através da quimioluminescência, com resultado expresso em pg/ml (valor de referência normal entre 13 a 115 pg/ml). Os pacientes que apresentaram aumento dos níveis de gastrina superior a 500 pg/ml foram encaminhados para investigação de causas de hipergastrinemia²⁵. Quando havia indicação, foram colhidos fragmentos das mucosas das regiões do antro e corpo gástrico. Os fragmentos foram imediatamente fixados

em formol tamponado a 4% e encaminhados para processamento, inclusão em parafina, microtomia e obtenção de lâminas coradas segundo as técnicas de H&E para avaliação geral, de Warthin-Starry (WS) para a pesquisa de bactérias morfológicamente compatíveis com HP e para a realização do estudo imunistoquímico (IHQ).

Para avaliar a quantidade e das células G, D e ECL foi empregada a técnica imunistoquímica de polímeros e os anticorpos anti-célula G (LSBIO®-USA), anti-célula D (Santa Cruz®-USA) e anti-enzima histidina descarboxilase (HDC-Progen®-USA), que é enzima específica para a produção de histamina^{23,29}.

A avaliação da localização das células positivas e sua quantificação foram feitas no antro com os anticorpos para células G e D e no corpo gástrico para os anticorpos para células D e ECL, em microscópio de luz comum Nikon® Eclipse 80i. Para a quantificação, foram contadas todas as células positivas encontradas no campo de grande aumento (400 x) onde havia maior número de células positivas de cada anticorpo, assim como em 10 glândulas que também apresentavam maior número de células positivas. Comparou-se ainda o número de células G, D e ECL com os níveis séricos de gastrina e a presença ou a ausência de infecção por HP.

Análise estatística

Para a avaliação estatística, foi utilizado o programa Biostat®, em banco de dados desenvolvidos no Excel® 2010. Os testes foram considerados significativos quando a probabilidade de rejeição de hipótese de nulidade era menor que 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

As características gerais da amostra são ilustradas na Tabela 1. Não houve diferença significativa entre os grupos.

A maioria dos pacientes (53, 65,4%) usava omeprazol em dose de 20 mg por dia, 23 (28,4%) 40 mg e três (3,7%) 60 mg. Os demais (2) usavam pantoprazol 40 mg/dia. Quanto ao tempo de uso, dividiu-se os pacientes usuários crônicos de IBP em dois grupos: aqueles que usavam IBP por período de 6-12 meses (9, 11,1%) e que usavam há mais de 12 meses (72, 88,9%).

TABELA 1- Idade, gênero, cor e dosagem sérica da gastrina em pacientes usuários crônicos de inibidor de bomba de prótons e controles, não usuários

Variáveis	Controle (n=24)	IBP (n=81)
Idade, anos	48,5 (17-72)	57 (23-79)
Gênero, feminino/ masculino	70,8%/ 29,2%	84%/ 16%
Branco	66,6%	76,5%
Não branco	33,3%	23,5%
Gastrina aumentada*	16,7%	34,6%

*Dosagem sérica de gastrina = > 115 pg/ml; todos $p > .05$ controles vs. IBP.

Avaliou-se o antro gástrico de 15 pacientes do grupo controle, sendo a maioria (9, 60%) HP negativo. Quanto ao corpo, analisou-se 21 pacientes, a maioria (14, 66,6%) HP negativo.

A avaliação do antro gástrico de pacientes do grupo IBP foi realizada em 54 pacientes. Quando separados em HP negativos ou positivos, o grupo HP negativo foi constituído por 34 (63%) pacientes e o positivo por 20 (37%). Quanto ao corpo, foram analisados 70 pacientes, 42 HP negativos (60%) e 28 HP positivos (40%).

A Tabela 2 ilustra a contagem de células G, D e ECL no antro e corpo gástrico dos grupos IBP e controle, respectivamente.

Não houve diferença estatisticamente significativa quando comparou-se a contagem das células G, D e ECL ou com a presença de infecção por HP e com a dosagem da gastrina sérica nos dois grupos. Desta forma optou-se por agrupar os grupos com ou sem infecção por HP, com ou sem gastrina aumentada. A contagem das células G, D e ECL independente da presença ou ausência de infecção por HP e da dosagem da gastrina está ilustrada na Tabela 3.

TABELA 2 - Contagem de células G, D e ECL no antro e corpo gástrico dos pacientes usuários crônicos de inibidor de bomba de prótons com ou sem infecção por HP

Tipo de células	IBP		Controle	
	HP positivo	HP negativo	HP positivo	HP negativo
Antro	n=20	n=34	n=6	n=9
G 10 glândulas	47,5 (14-74)	46 (24-108)	35,5 (28-43)	42 (23-75)
G campo	73 (14-166)	80 (20-296)	57 (34-72)	59 (20-100)
D 10 glândulas	22,5 (15-32)	24,5 (12-35)	40 (33-56)	42 (21-57)
D campo	28,5 (14-59)	34 (13-79)	59 (43-81)	57 (45-112)
Corpo	n=28	n=42	n=7	n=14
ECL campo	5 (1-11)	4 (1-12)	4 (1-12)	5 (1-14)
D 10 glândulas	16,5 (9-30)	17 (10-28)	15 (13-25)	17,5 (13-26)
D campo	16,5 (9-55)	19,5 (9-47)	19 (8-32)	19,5 (10-36)

*Teste exato de Fisher; todos $p > .05$ controles vs. IBP.

A Figura 1 ilustra a positividade na imunohistoquímica para as células G, D e ECL. Analisando a razão entre as células G e D, encontrou-se no antro dos pacientes do grupo IBP a razão 3,9 (94:24) quando contadas em 10 glândulas e 2,5 (79:31) quando contadas por campo de grande aumento. No grupo controle a relação foi de 0,9 (38:42) em 10 glândulas e 1 (59:57) por campo.

DISCUSSÃO

Os IBP estão entre os medicamentos mais utilizados, com indicações e duração de tratamento que nem sempre foram testadas ou aprovadas e podem ser adquiridos sem receita médica em vários países³¹. Estima-se que até 10% da população mundial faz uso de algum tipo de IBP³⁰. São os supressores mais potentes da secreção de ácido gástrico, independentemente de outros fatores estimuladores. Nas doses habituais, diminuem a produção diária de ácido (basal e estimulada) em 80-95%¹¹.

O tratamento com IBP pode resultar em aumento nos níveis da gastrina sérica^{27,16}. A hipergastrinemia acontece por um mecanismo de feedback negativo entre o pH intragástrico e a atividade da célula G antral¹⁶. Essa hipergastrinemia é responsável, em alguns pacientes, pela hipersecreção rebote de ácido que acontece após interrupção do IBP³⁰. Entretanto, os níveis geralmente retornam ao normal após a interrupção do uso do IBP²⁶.

Segundo Arnold e Koop², a gastrina sérica aumenta durante curto e longo tratamento com IBP e raramente excede os níveis observados após vagotomia seletiva proximal e ocorre quando a inibição do estímulo a secreção ácida excede 80%. Segundo os

autores, em estudos de pacientes recebendo omeprazol nas doses de 40-60 mg ao dia por um período entre 1-2 anos, a gastrina aumentou moderadamente, mostrando variação interindividual. Cheung e Leung⁶ indicaram que o aumento nos níveis da gastrina acontece em pacientes usuários crônicos de IBP por mais de três anos. Provavelmente a falta de diferença significativa nos níveis de gastrina entre os grupos no nosso trabalho poderia ser explicada pela baixa dose de uso de IBP (20 mg/dia) na maioria dos casos e pelo tempo de uso inferior a três anos.

Não encontrou-se outras causas de hipergastrinemia nos pacientes, como gastrinoma, gastrite autoimune, obstrução pilórica, insuficiência renal, operações (vagotomias ou retenção de antro gástrico após gastrectomia a Billroth II)^{4,21} ou gastrite crônica atrófica⁵. No entanto, quatro pacientes com gastrina alterada que pertenciam ao grupo de usuários crônicos de IBP tinham sorologias positivas para doença de Chagas, causa de hipergastrinemia^{20,28}.

Estudo realizado com ratos em uso de omeprazol mostrou significativo aumento na densidade das células G combinada com diminuição na densidade das células D e consequentemente marcado aumento na razão células G/D¹⁶. Estas observações sugerem que a razão entre as células G/D do antro é governada pelo pH intragástrico. No entanto, alterações dessa magnitude não têm sido observadas em estudos em humanos¹⁶. De modo semelhante ao nosso estudo, Arnold e Koop² não notaram diferenças nas células G e D e na densidade de células ECL em pacientes com esofagite de refluxo severa tratados com omeprazol 40 mg por dia por até nove meses, porém não foi citada a presença ou não do HP. Estudos analisando pacientes infectados pela cepa Cag A (citotoxina associada ao gene A) de HP, fator de virulência fortemente associado com gastrite severa, observaram diminuição na densidade das células D no antro e nenhuma alteração no número das células G¹⁵.

Observou-se no antro dos pacientes do grupo IBP razão células G/D maior que no grupo controle, apesar da falta de diferença quando compararam-se as células separadamente. Aumento na relação células G/D indica distúrbio funcional no trato gastrointestinal e pode ser observado na gastrite, nas lesões ulceradas da mucosa e na infecção por HP³. A densidade das células D está significativamente mais baixa nos pacientes infectados por HP do que nos pacientes não infectados e nos indivíduos normais, enquanto a densidade das células G está significativamente aumentada. A associação com a severidade da inflamação pela liberação de citocinas deve explicar essas alterações e relaciona-se com a virulência

TABELA 3 - Contagem de células G, D e ECL no antro e corpo gástrico de pacientes usuários crônicos de inibidor de bomba de prótons e controles

Tipo de célula	Antro				Corpo			
	Controle n=15		IBP n=54		Controle n=22		IBP n=69	
	10 glândulas	Campo	10 glândulas	Campo	10 glândulas	Campo	10 glândulas	Campo
G	38	59	94	79	-	-	-	-
D	42	57	24	31	18	20	17	18,5
ECL	-	-	-	-	-	5	-	4

*Teste exato de Fisher; todos $p > .05$ controles vs. IBP.

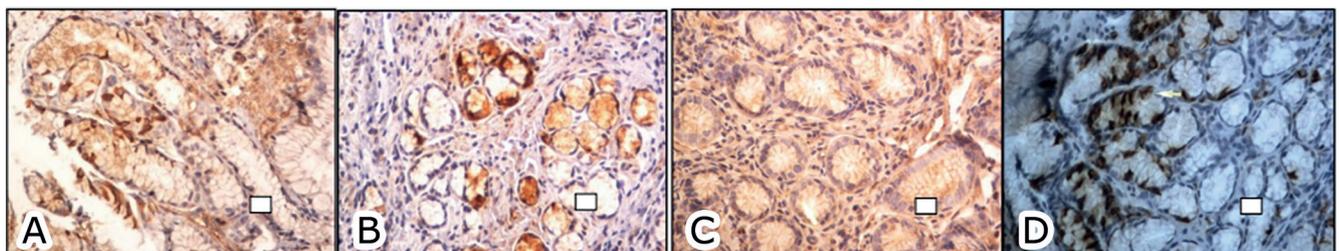


FIGURA 1 – A) Mucosa gástrica antral de paciente controle, anticorpo anti-célula G, positividade em marrom; B) mucosa gástrica antral de paciente controle, anticorpo anti-célula; C) mucosa gástrica oxintica, anticorpo anti-célula ECL; D) mucosa gástrica antral de paciente controle, anticorpo anti-célula G, positividade em marrom (seta, imunohistoquímica, 400X).

do HP, resultando na alteração da homeostase gastrina/somatostatina¹⁷.

Liu et al¹⁷ encontraram, em humanos não usuários de IBP e sem HP, uma razão entre as células G/D igual a 3; Frick et al¹⁰ encontraram razão entre as células G e D de 3 no estômago normal de ratos. Esses valores são semelhantes aos encontrados nesse estudo. Por outro lado, Lamberts et al¹⁶ descreveram razão entre as células G e D de 5,5 na mucosa antral, antes e depois do tratamento com omeprazol nas doses de 40-60 mg por dia por 1-2 anos. No entanto, as doses do IBP utilizadas foram maiores e a metodologia de contagem das células diferente.

Sendo a gastrina o principal estímulo responsável pela secreção do ácido gástrico através das células ECL e liberação de histamina, estando o receptor da gastrina na célula ECL e não na célula parietal³⁰, procurou-se estudar o possível aumento das células ECL nos pacientes usuários crônicos de IBP. Sabe-se que a gastrina é caracterizada pela sua capacidade trófica^{8,18}. Os relatos de hiperplasia de células ECL e carcinoides gástricos reportados em 45% dos ratos tratados por dois anos com omeprazol 140 pg/kg geraram dúvidas sobre a segurança dessa droga em humanos. Entretanto, a dose usada nos animais foi aproximadamente 500 vezes aquela atualmente usada em humanos, e os ratos foram tratados durante toda a sua vida^{1,16}. Alterações nas contagens das células e possível relação com tumores neuroendócrinos com o uso crônico de IBP têm sido pesquisadas por vários autores, relacionando com o tempo de uso para que essas alterações se façam e relatando fatores que possam estar agravando ou acelerando esse processo¹⁶. Sabe-se da incidência maior de tumores carcinoides em pacientes com anemia perniciosa¹⁶, sugerindo que a acloridria é seguida de altos níveis de gastrina nesses pacientes. A grande dificuldade é definir se pacientes tratados por longo tempo com omeprazol podem ser comparados com aqueles com anemia perniciosa¹⁶.

Liu et al¹⁷ relatam que, na mucosa do corpo gástrico, as células ECL formam uma proporção importante das células endócrinas. Entretanto, nenhum estudo foi realizado para definir a porcentagem exata dessas células. Encontramos um número pequeno de células ECL na mucosa oxíntica nos dois grupos, sem diferença estatística significativa entre eles. Lamberts et al¹⁶ descreveram dois trabalhos com resultados diferentes quanto ao aumento do número das células argirófilas após um ano de tratamento com omeprazol. Creutzfeldt et al⁷ encontraram em 10 pacientes estudados antes e depois do tratamento com omeprazol por até dois anos, aumento estatisticamente significativo no número das células argirófilas na mucosa oxíntica. Este aumento ocorreu logo após um ano e foi visto ser o resultado de hiperplasia das células argirófilas. Nenhum aumento foi visto depois de dois anos. Contudo, em um grupo maior de 18 pacientes estudados antes e depois de ano de tratamento com omeprazol, esse aumento não foi confirmado. Os autores atribuem essa diferença a valores diferentes pré-tratamento e a erros por amostragens pequenas de biópsias gástricas examinadas⁷. Além disso, técnicas histoquímicas (argirofilia) não são tão específicas quanto a imunohistoquímica^{23,29}. Técnicas de imunohistoquímica usando anticorpos específicos contra produtos secretados pelas células endócrinas têm sido utilizadas em substituição as técnicas de histoquímica mais antigas²⁷.

Liu et al¹⁷ destacaram a falta de estudos para definir a porcentagem exata de células ECL no corpo gástrico. Segundo esses autores, utilizando anticorpos para gastrina, somatostatina e cromogranina, as células ECL são as encontradas em maior proporção no corpo gástrico. Arnold e Koop² citam que as células ECL são quase exclusivamente restritas a mucosa fúndica e são responsáveis por 40-60% das células endócrinas nessa parte do estômago. O número de células ECL encontrado no corpo gástrico neste estudo, empregando o anticorpo anti-HDC, foi menor que o número de células D no grupo controle e no de usuários crônicos de IBP, com e sem HP. A HDC é enzima que converte a histidina em histamina^{9,12,13}. É também expressa em mastócitos e basófilos, sendo a histamina nessas células armazenada em grânulos¹², células

estas com características morfológicas diferentes das células ECL.

Outro marcador de células endócrinas é a cromogranina A. Ela é proteína ácida localizada nas células ECL e precursor biossintético de um número de peptídeos biológicos ativos⁹, não apenas histamina. A cromogranina A é utilizada como método na contagem de células ECL, subtraindo-se do total das células, as células produtoras de somatostatina e serotonina, obtendo-se o número de células ECL⁴. Segundo Kakehasi¹⁴, na mucosa oxíntica as células ECL são encontradas em torno de 30-40% quando usando a cromogranina A. Assim, o menor número de células ECL encontradas em nosso estudo provavelmente decorre da utilização de um marcador específico para estas células, a HDC.

A dificuldade na comparação destes resultados com os publicados se deu em razão das metodologias variarem na contagem das células, não havendo padronização, e as diferentes técnicas empregadas para contagem das células ECL. Também pode decorrer da coleta das amostras, uma vez que segundo Öberg²⁷ e Liu et al¹⁷ essas células se encontram principalmente localizadas na metade e no terço inferior na camada mucosa, podendo não ser vistas em biópsias superficiais. Para minimizar este viés, contamos as células em 10 glândulas, na porção da mucosa que é mais profunda.

CONCLUSÃO

Não foram observadas alterações na quantidade das células G, D ou ECL em pacientes usuários crônicos de IBP em relação aos não usuários após 12 meses de uso. Porém estes pacientes apresentaram razão entre as células G/D alterada. Entretanto, são necessários outros estudos com pacientes usuários de IBP por mais de três anos a fim de determinar se períodos mais longos de uso poderiam afetar o número de células ou a proporção entre elas. Além disso ainda é necessário determinar a correlação entre o número de células e a sensibilidade à infecção por cepas altamente virulentas de HP ou à inflamação severa.

REFERÊNCIAS

1. Arroyo Villarino MT, Lanas Arbeloa A, Esteve Diaz F, Ortego Fernández de Retana J, Sainz Samitier R. Effects of long-term treatment with lansoprazole and omeprazole on serum gastrin and the fundic mucosa. *Rev Esp Enf Digest*. 1997;89(5):352-6.
2. Arnold R, Koop H. Omeprazole: long-term safety. *Digestion*. 1989;44 Supl 1:S77-86.
3. Barbutto RC. Gastrinemia e densidade das células G e D no estômago de gerbis infectados com *helicobacter pylori* submetidos a vagotomia com piloroplastia. Doctoral thesis. Belo Horizonte MG, Universidade Federal de Minas Gerais; 2008. Available from: http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/handle/1843/ECJS-7YXFTE/rafael_calv_o_barbutto.pdf?sequence=1.
4. Braghetto I, Csendes A. Failure after fundoplication: re-fundoplication? Is there a room for gastrectomy? In which clinical scenarios? *Arq. Bras. Cir. Dig*, 2019. [access Aug 15 2019];32(2):[e1440]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6713057/>
5. Burkitt MD, Varro A, Pritchard DM. Importance of gastrin in the pathogenesis and treatment of gastric tumors. *World J Gastroenterol*, 2009. [access Jan 24 2018];15(1):1-1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2653300/pdf/WJG-15-1.pdf>.
6. Cheung KS, Leung WK. Long-term use of proton-pump inhibitors and risk of gastric cancer: a review of the current evidence. *Therap Adv Gastroenterol*, 2019. [access Apr 12 2019]; 12 [1756284819834511]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6415482/>
7. Creutzfeldt W, Lamberts R, Stöckmann F, Brunner G. Quantitative studies of gastric endocrine cells in patients receiving long-term treatment with omeprazole. *Scand J Gastroenterol*. 1989;24 Suppl 166:S122-8.
8. Delle Fave G, Marignani M, Moretti A, D'ambra G, Martino G, Annibale B. Hypergastrinemia and Enterchromaffin-like Cell Hyperplasia. *Yale J Biol Med*. 1998;71(3-4):291-301.
9. Dimaline R, Baxendale AJ. Control of histidine decarboxylase gene expression in enterochromaffin-like cells. *Yale J Biol Med*, 1998. [access Jan 24 2018];71(3-4):195-205. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2578993/pdf/yjbm00023-0049.pdf>.

10. Frick C, Martin HL, Bruder J, Lang K, Breer H. Topographic distribution pattern of morphologically different G cells in the murine antral mucosa. *Eur J Histochem*. 2017. [access Oct 21 2018];61(3). Doi: 10.4081/ejh.2017.2810. PubMed PMID 29046055; PubMed Central PMCID: PMC5658698.
11. Goo T, Akiba Y, Kaunitz JD. Mechanisms of intragastric pH sensing. *Cur Gastroenterol Rep*, 2010. [access Jan 3 2018];12(6):465-70. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11894-010-0147-7>.
12. Hirasawa N. Expression of histidine decarboxylase and its roles in inflammation. *Int J Mol Sci*, 2019. [access Mar 10 2018];20(2):376. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6359378/>
13. Huang H, Li Y, Liang J, Finkelman FD. Molecular regulation of histamine synthesis. *Front Immunol*, 2018 [access Oct 13 2018];9:1392. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6019440/>
14. Kakehasi AM. Densidade de células parietais e endócrinas da mucosa gástrica do corpo (oxíntica) de mulheres com e sem osteoporose primária. *Dissertation. Belo Horizonte MG: Universidade Federal de Minas Gerais*; 2003. Available from: <http://hdl.handle.net/1843/ECJS-7EZNC>
15. Kim JH, Park HJ, Cho JS, Lee KS, Lee SI, Park IS et al. Relationship of CagA to Serum Gastrin Concentrations and Antral G, D Cell Densities in *Helicobacter pylori* Infection. *Yonsei Med J*. 1999;40(4):301-6.
16. Lamberts R, Creutzfeldt W, Stöckmann F, Jacubaschke U, Mass S, Brunner G. Long-term omeprazole treatment in man: effects on gastric endocrine cell populations. *Digestion*. 1988;39(2):126-35.
17. Liu Y, Vosmaer GD, Tytgat GN, Siao Sd, Ten Kate FJ. Gastrin (G) cells and somatostatin (D) cells in patients with dyspeptic symptoms: *Helicobacter pylori* associated and non-associated gastritis. *J Clin Pathol*, 2005. [access Oct 13 2018];58(9):927-31. Available from: <http://jcp.bmj.com/content/58/9/927.full.pdf+html>.
18. Lundell L, Havu N, Miettinen P, Myrvold HE, Walin L, Julkunen R, et al. Changes of gastric mucosal architecture during long-term omeprazole therapy: results of a randomized clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(5): 639-47.
19. Moreira LF. Estudo das células imunorreativas à ghrelina e prepro-ghrelina na hiperplasia endócrina associada à gastrite atrófica do corpo e em tumores neuroendócrinos tipo I do estômago. *Doctoral thesis. Belo Horizonte MG: Universidade Federal de Minas Gerais*; 2011. Available in: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUOS-8SENY/1/tese_completa_pdf.pdf
20. Mott CB, Guarita DR, Sipahi AM, Betarello A. Hormônios Gastro-entéropancreáticos em portadores de Doença de Chagas crônica. *Rev Hosp Clín Fac Med Univ São Paulo*. 1989;44(2):63-72.
21. Norero E et al. Risk factors for severe postoperative complications after gastrectomy for gastric and esophagogastric junction cancers. *Arq Bras Cir Dig*. 2019. [access Feb 03 2019];32(4): e1473. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6918748/>
22. Pohl D, Fox M, Fried M, Göke B, Prinz C, Mönnikes H, et al. Do we need gastric acid? *Digestion*, 2008. [access Oct 12 2018];77(3-4):184-97. Available from: <http://www.karger.com/Article/Pdf/142726>.
23. Prinz C, Zanner R, Gratzl M. Physiology of Gastric Enterochromaffin-Like Cells. *Annu Rev Physiol*. 2003;65:1, 371-382.
24. Rodrigues CB. Gastrite atrófica do corpo: estudo das alterações histopatológicas da mucosa gástrica e relação com auto-imunidade e níveis séricos de gastrina. *Dissertation. Belo Horizonte MG: Universidade Federal de Minas Gerais*; 2007. Available from: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/ECJS-76RGMX>
25. Sanabria C, Pérez-Ferre N, Lecumberri E, Miguel P. Gastrinoma. *Endocrinol Nutr*. 2007;54(Suppl 1):S21-30.
26. Smith JP, Nadella S, Osborne N. Gastrin and Gastric Cancer. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2017. [access Oct 12 2018];4(1):75-83. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5439238/>
27. Öberg, K. Gastric Neuroendocrine Cells and Secretory Products. *Yale J Biol Med*. 1998;71(3-4):149-54.
28. Troncon LE, Barbosa AJ, Romanello LM, Topa NH. Antral gastrin cell population in patients with chagasic megaesophagus and megacolon. *Braz J Med Biol Res*. 1994;27(3):645-53.
29. Tsolakis AV, Grimelius L, Granerus G, Stridsberg M, Falkmer SE, Janson, ET. Histidine decarboxylase and urinary methylimidazoleacetic acid in gastric neuroendocrine cells and tumours. *World J Gastroenterol*, 2015. [access Oct 12 2018];21(47):13240-49. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4679755/>
30. Waldum HL, Sordal OF, Mjones PG. A célula do tipo ECC (Enterochromaffin-like) [ECL] - central em fisiologia e patologia gástrica. *Int. J. Mol. Sci*, 2019. [access Dec 14 2019];20(10): 2444. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6567877/>
31. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open*, 2017. [access Dec 14 2018];7(6): e015735. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5642790/>