

BMJ Best Practice

Acloridria

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	8
Classificação	12
Prevenção	13
Prevenção primária	13
Rastreamento	13
Diagnóstico	14
Caso clínico	14
Abordagem passo a passo do diagnóstico	15
Fatores de risco	20
Anamnese e exame físico	21
Exames diagnóstico	23
Diagnóstico diferencial	27
Tratamento	28
Abordagem passo a passo do tratamento	28
Visão geral do tratamento	29
Opções de tratamento	31
Acompanhamento	37
Recomendações	37
Complicações	37
Prognóstico	38
Diretrizes	39
Diretrizes de tratamento	39
Recursos online	40
Referências	41
Imagens	52
Aviso legal	55

Resumo

- ◇ Incapacidade de produzir ácido gástrico. Mais comumente causada por atrofia gástrica. A atrofia gástrica, com ou sem gastrite autoimune, está presente em cerca de 15% dos idosos e considera-se que seja iniciada pela infecção por *Helicobacter pylori*.
- ◇ É geralmente assintomática, mas pode apresentar sinais e/ou sintomas de deficiência de ferro, cobalamina (vitamina B12) ou cálcio, podendo predispor à infecção entérica por microrganismos como *Clostridium difficile*, *Salmonella* e *Campylobacter*.
- ◇ Pode interferir na absorção de determinados medicamentos, incluindo tiroxina, cetoconazol, itraconazol e dipiridamol.
- ◇ A causa mais comum de hipergastrinemia.
- ◇ Embora o prognóstico seja excelente, apresenta um leve aumento do risco de desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico e de tumor carcinoide gástrico.

Definição

A acloridria indica a incapacidade de produzir ácido gástrico (isto é, ácido clorídrico [HCl]), mesmo após a estimulação com secretagogos (por exemplo, pentagastrina [análogo da gastrina], histamina, betazol [análogo da histamina] ou uma refeição). A gastrina sérica é um marcador de secreção de ácido gástrico. Uma redução de ácido gástrico interrompe uma via de feedback negativo que controla a secreção de gastrina e causa elevação dos níveis de gastrina sérica (hipergastrinemia).[1] [2] [3] [4] A causa mais comum de acloridria é a gastrite atrófica crônica do fundo e do corpo do estômago (também denominada atrofia do corpo gástrico, atrofia gástrica oxíntica, gastrite atrófica crônica e atrofia gástrica), que é caracterizada histopatologicamente como perda de glândulas oxínticas.[5] [6] [7] São as glândulas oxínticas (oxys: termo grego para ácido) que contêm as células parietais produtoras de ácido.

Epidemiologia

A prevalência e a incidência exatas da acloridria não são conhecidas. A atrofia do corpo gástrico, definida por um pepsinogênio I <25 nanogramas/mL ou por uma razão de pepsinogênio I/II <3.0, está presente em 10% a 15% dos idosos.[21] [22] [23] [24] [25] Os pepsinogênios são proteinases aspárticas e podem ser diferenciados por eletroforese em dois grupos: pepsinogênio I e pepsinogênio II. O pepsinogênio I é produzido por células principais do fundo e do corpo gástricos, enquanto o pepsinogênio II é produzido por células principais do corpo, bem como células mucosas do colo em todo o estômago (fundo, corpo e antro). A atrofia do corpo gástrico está associada a metaplasia intestinal e apresenta um risco 2 a 3 vezes maior de adenocarcinoma gástrico.[25] A anemia perniciosa, uma causa comum de deficiência de cobalamina, causada por autoanticorpos direcionados contra o fator intrínseco e/ou células parietais, afeta >2% das pessoas acima dos 60 anos de idade.[25] Em um estudo populacional de 9684 pessoas alemãs com 50 a 74 anos, anticorpos anticélulas parietais, detectados por ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), estavam presentes em 20% dos indivíduos.[26] Os anticorpos anticélulas parietais são direcionados contra a adenosina trifosfatase estimulada por hidrogênio-potássio (H⁺/K⁺ ATPase), a bomba de prótons da célula parietal.[27] [28]

Foi constatado que a atrofia do corpo gástrico está presente em 16% dos pacientes dispépticos.[29] As taxas de incidência da atrofia do corpo gástrico variam muito, de 0% a 11% por ano, com taxas substancialmente mais altas observadas em pessoas positivas para *Helicobacter pylori* em comparação com pessoas negativas para *H. pylori*. [30] [31] Em um estudo de base populacional da Suécia, no qual um diagnóstico de gastrite atrófica do corpo foi baseado em níveis séricos de pepsinogênio I, entre 1990 e 2009, a prevalência em participantes com 55 a 64 anos de idade caiu de 124 por 1000 para 49 por 1000 indivíduos, enquanto a prevalência subiu inesperadamente de 22 por 1000 para 64 por 1000 entre participantes com 35 a 44 anos de idade.[32] Entre os fatores de risco para gastrite atrófica do corpo estão infecção por *H. pylori* e obesidade. Não se sabe exatamente como a obesidade pode contribuir para a atrofia gástrica.

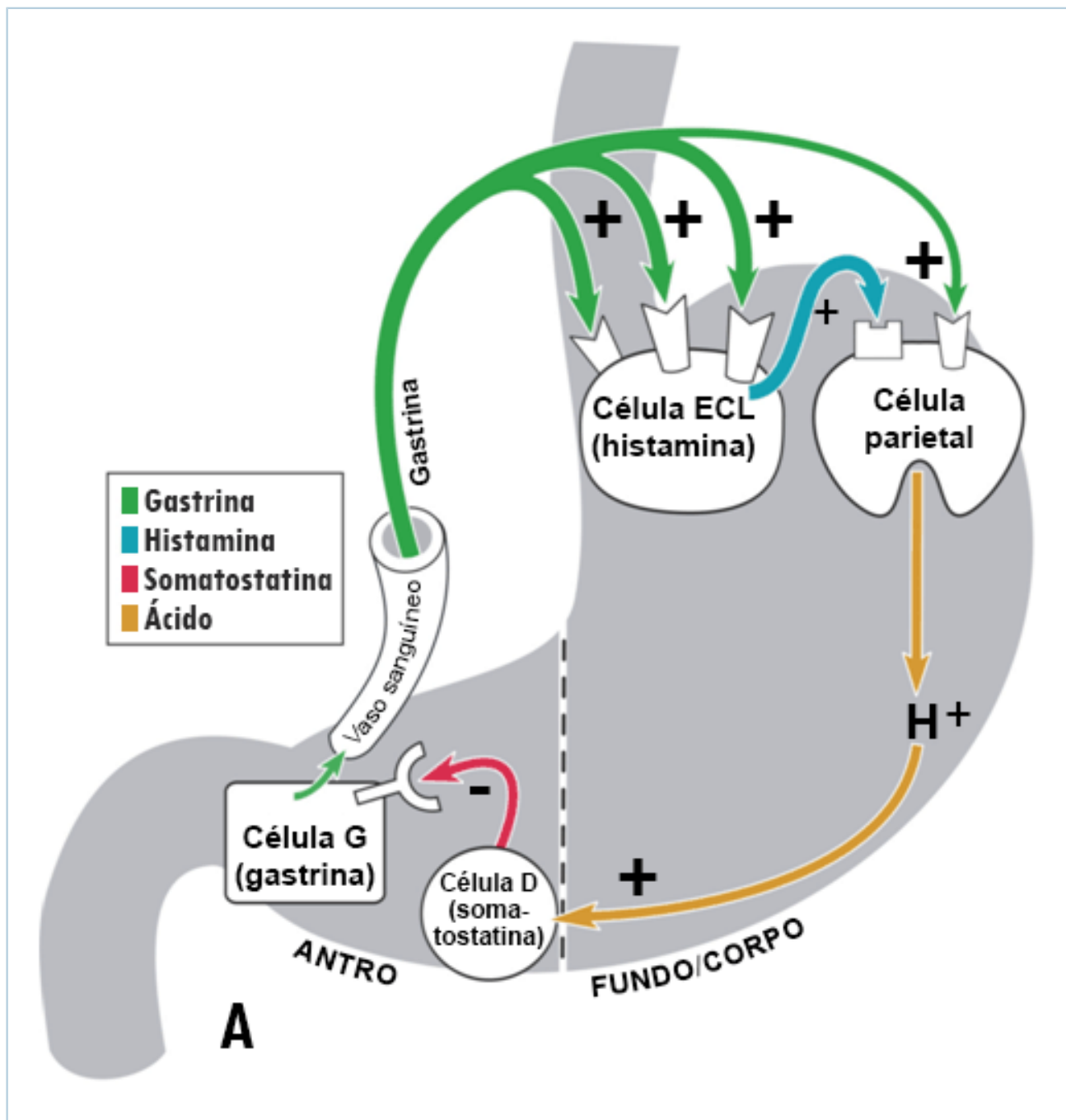
Etiologia

A causa mais comum da acloridria é a gastrite atrófica crônica. A atrofia gástrica pode ser definida como a perda de glândulas (glândulas oxínticas) ou de células especializadas (células parietais) no fundo e no corpo do estômago. As causas da atrofia gástrica são infecção por *Helicobacter pylori*, gastrite autoimune primária e uma combinação de *H. pylori* com gastrite autoimune.[33] Atualmente, considera-se que a atrofia gástrica, com ou sem gastrite autoimune, seja iniciada na maioria das vezes por infecção por *H.*

pylori.[34] [35] [36] [37] Propõe-se que a inflamação induzida por H pylori resulte na quebra da tolerância para autoantígenos, como adenosina trifosfatase estimulada por hidrogênio-potássio (H⁺/K⁺ ATPase) em indivíduos geneticamente suscetíveis ou que anticorpos sejam adquiridos devido ao mimetismo molecular entre o lipopolissacarídeo de H pylori e H⁺/K⁺ ATPase, ambos contendo epítomos de Lewis. A patologia mostra um infiltrado linfocítico inflamatório crônico da mucosa oxíntica inicialmente, acompanhado pela perda de células parietais e principais. Posteriormente, a atrofia acentuada das glândulas oxínticas desenvolve-se mostrando apenas agregados linfóides dispersos.

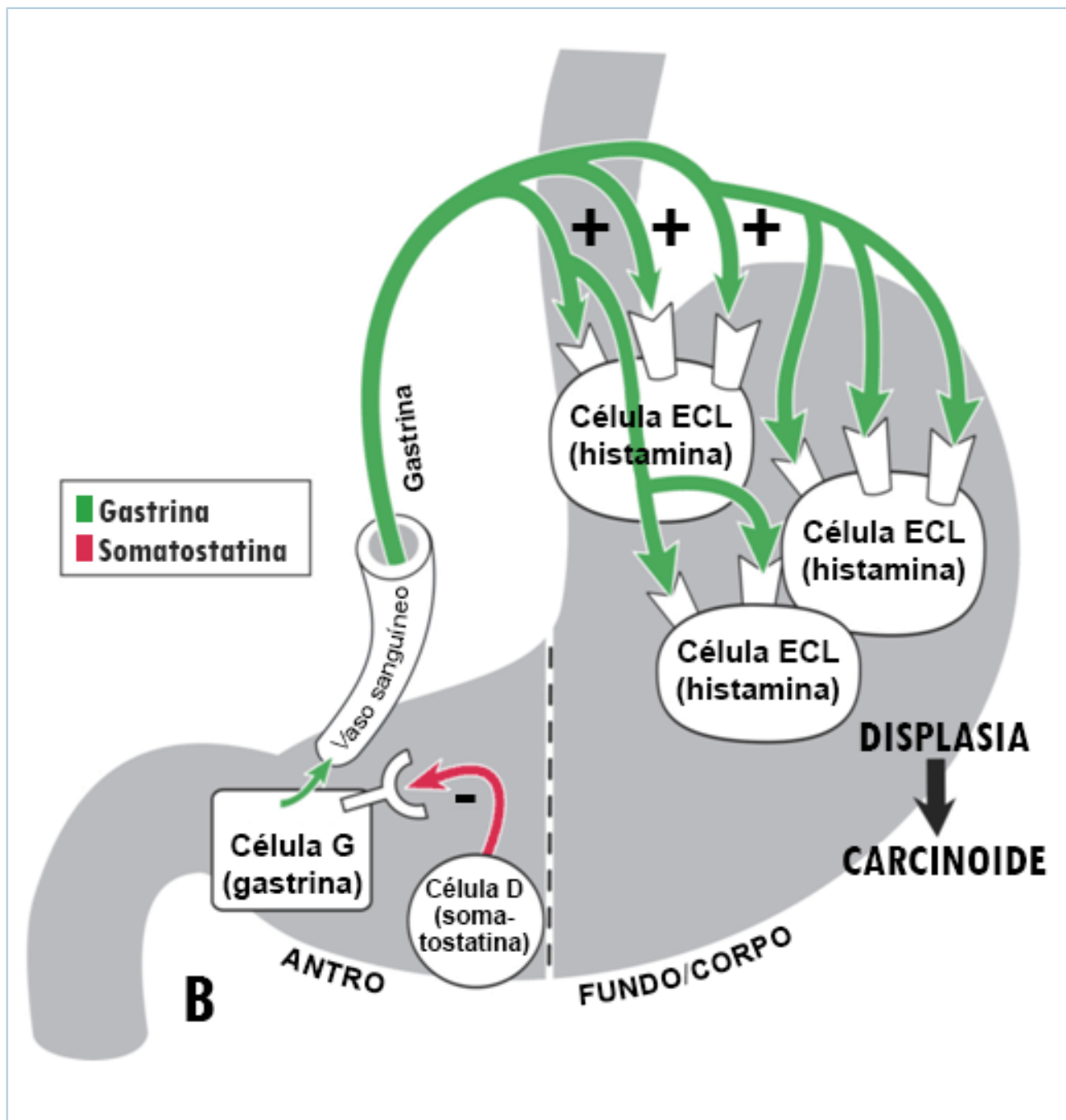
Outras causas da acloridria incluem antrectomia com vagotomia para úlcera péptica e gastrectomia subtotal para câncer. É importante observar que inibidores da bomba de prótons não inibem completamente a secreção de ácido ao longo de 24 horas devido à meia-vida plasmática relativamente curta (1 a 2 horas), ao tempo de residência limitado na circulação sistêmica e à regeneração de aproximadamente 25% das bombas todos os dias.[38] [39] [40]

A atrofia gástrica está invariavelmente associada à metaplasia intestinal e hipergastrinemia. A primeira está associada a um pequeno aumento do risco (0.1% a 0.2% anualmente) de adenocarcinoma gástrico, e a última está associada a aumento do risco de tumor carcinóide gástrico.[24] Um estudo de caso-controle de base populacional sobre indivíduos que constam no banco de dados Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare [SEER-Medicare Linked Database] constatou que os pacientes com anemia perniciosa apresentam aumento significativo do risco de adenocarcinoma gástrico não cárdia (RC [razão de chances], 2.18), tumores carcinóides gástricos (RC, 11.43), câncer tonsilar (RC, 2.00), câncer hipofaríngeo (RC, 1.92), carcinoma de células escamosas esofágico (RC, 2.12), câncer de intestino delgado (RC, 1.63), câncer hepático (RC, 1.49), mieloma (RC, 1.55), leucemia mieloide aguda (RC, 1.68) e síndrome mielodisplásica (RC, 2.87).[41] O desenvolvimento de tumores carcinóides gástricos deve-se a níveis elevados de gastrina, agindo por meio de receptores da colecistoquinina-2 (CCK-2) nas células semelhantes às células enterocromafins (ECL) gástricas, que induzem essas células a se tornarem hiperplásicas e algumas, após muitos anos, tornam-se displásicas e transformam-se em tumores carcinóides.[1] [42] [43] [44] Os tumores carcinóides que se desenvolvem como resultado da atrofia são pequenos, múltiplos e apresentam crescimento lento com comportamento benigno.[42]



Modelo ilustrativo da regulação fisiológica da secreção de ácido gástrico pela gastrina, histamina, somatostatina e ácido luminal

Do acervo do Professor Mitchell L. Schubert, com o agradecimento de Mary Beatty-Brooks (ilustradora médica)



Modelo ilustrativo da fisiopatologia da acloridria e do desenvolvimento de tumores carcinoides gástricos
Do acervo do Professor Mitchell L. Schubert, com o agradecimento de Mary Beatty-Brooks (ilustradora médica)

Classificação dos tumores carcinoides gástricos

	Tipo I	Tipo II	Tipo III
Porcentagem	70%-80%	5%-10%	15%-20%
Idade	50-60 anos	50-60 anos	50-60 anos
Homens:mulheres	Homens < mulheres	Homens = mulheres	Homens > mulheres
Tipo de célula	Célula semelhante à célula enterocromafim	Célula semelhante à célula enterocromafim	Célula semelhante à célula enterocromafim e/ou célula enterocromafim
Local	Fundo/corpo	Fundo/corpo	Fundo/corpo ou antro
Associação	Gastrite atrófica crônica Anemia perniciosa	Síndrome da neoplasia endócrina múltipla tipo 1 Síndrome de Zollinger-Ellison	Esporádica
Mucosa	Atrofia	Hipertrofia	Normal
Gastrina	Aumentada	Aumentada	Normal
Número	Múltiplos	Múltiplos	Solitário
Tamanho	< 1-2 cm	< 1-2 cm	> 2 cm
Metástase	< 5%	7%-10%	>50%

Classificação dos tumores carcinoides gástricos

Hou W, Schubert, ML. Treatment of gastric carcinoids. Curr Treat Options Gastroenterol. 2007;10:123-133. Usado com permissão do Current Medicine Group LLC

Embora geralmente assintomáticos, os carcinoides gástricos podem, raramente, apresentar dor abdominal e sangramento.

O ácido gástrico pode afetar a eficiência e cinética da absorção de determinados medicamentos. A acloridria reduz a absorção de tiroxina, cetoconazol, itraconazol, atazanavir, cefpodoxima, enoxacina e dipiridamol.[40] [45] [46] Ela aumenta a absorção de nifedipino e digoxina, bem como a biodisponibilidade do alendronato.[46] [47] [48]

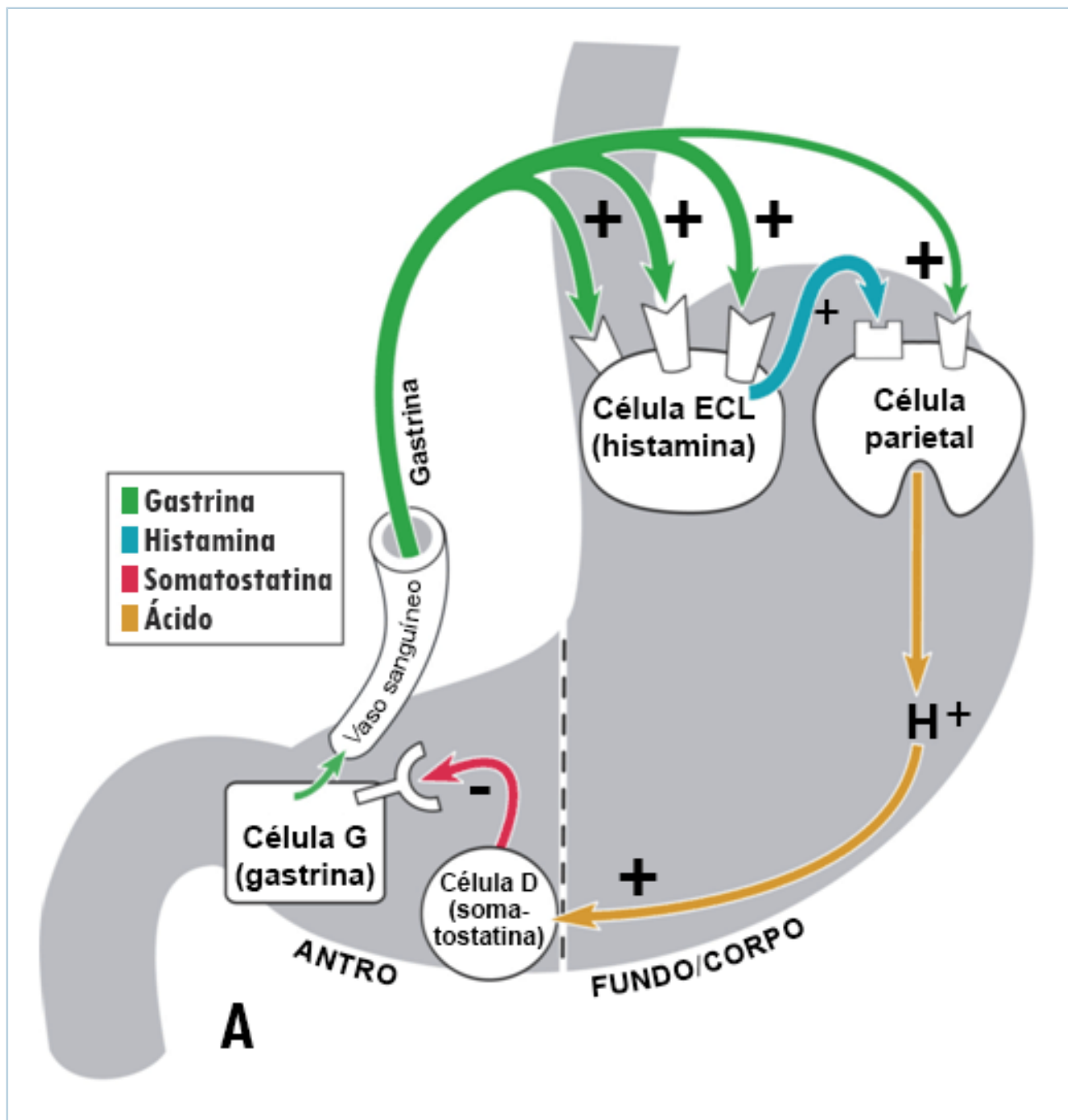
Fisiopatologia

O *Helicobacter pylori* coloniza metade da população mundial, e a maioria dos pacientes cronicamente infectados manifesta pangastrite e produz quantidade de ácido abaixo do normal. A redução da secreção de ácido, inicialmente, ocorre devido à inibição funcional das células parietais secretoras de ácido pelo próprio *H. pylori* e pelos produtos do processo inflamatório.[1] [49] Por exemplo, *H. pylori* inibe a expressão da subunidade alfa da adenosina trifosfatase (H⁺/K⁺ ATPase) humana estimulada por hidrogênio-potássio:[50] sua toxina, VacA, impede o transporte de túbulo-vesículas que contêm H⁺/K⁺ ATPase para a membrana apical:[51] e as citocinas liberadas pelo infiltrado inflamatório, como a interleucina-1-beta e o fator de necrose tumoral alfa, inibem diretamente a secreção da célula parietal.[1] [52] Com o tempo, pode ocorrer atrofia das glândulas oxínticas com perda das células parietais, resultando em acloridria irreversível. Há evidências crescentes de que o *H. pylori* pode desempenhar uma função no desenvolvimento da gastrite autoimune em indivíduos suscetíveis. Postula-se que anticorpos direcionados contra H⁺/K⁺ ATPase ocorram em um subconjunto de pacientes infectados por *H. pylori* como resultado do mimetismo molecular entre o lipopolissacarídeo do microrganismo e a bomba de prótons, ambos expressando antígenos sanguíneos de

Lewis x e y. Considera-se que esses autoanticorpos desempenhem uma função no desenvolvimento da gastrite autoimune e na gastrite atrófica resultante.[1] [36] [37]

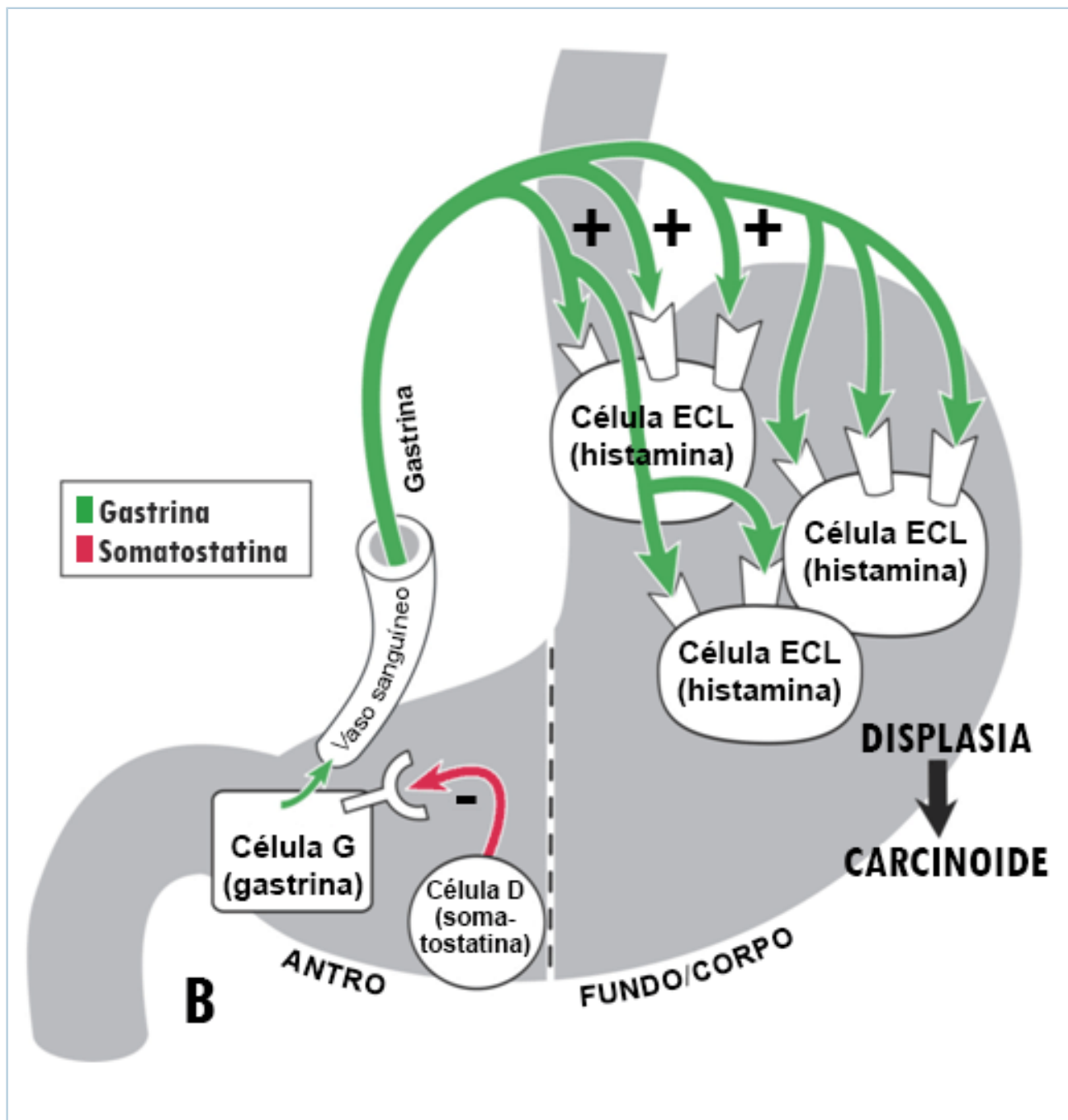
A gastrite autoimune também está associada a outras doenças que se acredita serem de origem imunológica, como: doença tireoidiana autoimune (doença de Graves, tireoidite de Hashimoto [também denominada tireoidite autoimune e tireoidite linfocítica crônica] e tireoidite pós-parto); diabetes mellitus do tipo 1; insuficiência adrenocortical idiopática; vitiligo; hipoparatiroidismo; e cirrose biliar primária.[53] [54] [55] [56] [57] [58] Na doença tireoidiana autoimune, a atrofia oxíntica sorológica está presente em cerca de 25% dos casos.[59] Na cirrose biliar primária, anticorpos anticélulas parietais e anticorpos antifator intrínseco estão presentes em 32% e 12%, respectivamente.[53]

Intervenções cirúrgicas, como antrectomia com vagotomia, podem induzir a acloridria. Os principais estimulantes da secreção de ácido são a histamina liberada pelas células semelhantes às células enterocromafins (ECL); a gastrina liberada pelas células G antrais; e a acetilcolina (ACh) liberada pelos neurônios pós-gangliônicos localizados na parede do estômago.[1] A antrectomia remove a gastrina, principal estimulante hormonal da secreção de ácido durante a ingestão de uma refeição e principal hormônio responsável pelo crescimento da mucosa oxíntica, e a vagotomia remove estimulantes centrais, como pensamento, visão, olfato e sabor do alimento. Além disso, a bile que reflui para o restante do estômago após a cirurgia induz inflamação crônica e atrofia.



Modelo ilustrativo da regulação fisiológica da secreção de ácido gástrico pela gastrina, histamina, somatostatina e ácido luminal

Do acervo do Professor Mitchell L. Schubert, com o agradecimento de Mary Beatty-Brooks (ilustradora médica)



Modelo ilustrativo da fisiopatologia da acloridria e do desenvolvimento de tumores carcinoides gástricos
Do acervo do Professor Mitchell L. Schubert, com o agradecimento de Mary Beatty-Brooks (ilustradora médica)

A gastrina, liberada pelas células G antrais, é o principal estimulante hormonal da secreção de ácido durante a ingestão de refeições. A gastrina age diretamente nas células parietais secretoras de ácido e, sobretudo, indiretamente estimulando a secreção de histamina pelas células ECL. A histamina se difunde para as células parietais adjacentes, onde se liga a receptores H2 de histamina reforçando a estimulação da secreção de ácido. Na fase interdigestiva, a somatostatina, liberada pelas células D antrais em resposta ao ácido luminal, promove a inibição tônica da secreção de gastrina pelas células G, mantendo, assim, a secreção de ácido em um nível economicamente baixo. Com a acloridria, o efeito do ácido luminal de estimulação da somatostatina é perdido. Consequentemente, a secreção da somatostatina é diminuída e sua restrição inibitória na secreção de gastrina é atenuada (desinibição), resultando em hipergastrinemia. A gastrina não é apenas um secretagogo, mas é também um hormônio trófico que induz o crescimento da

mucosa oxíntica. Se a hipergastrinemia for sustentada por dias, as células ECL apresentarão hipertrofia; se for sustentada por semanas a meses, as células ECL ficarão hiperplásicas, displásicas e, em alguns pacientes, formarão tumores carcinoides.

Classificação

Classificação da atrofia gástrica[5] [6] [7] [8]

Não existe classificação padrão para acloridria, mas há sistemas de classificação para a gastrite, incluindo a gastrite atrófica. Três sistemas de estadiamento são atualmente usados de forma intercambiável para classificar a atrofia gástrica: o sistema Sydney atualizado, o sistema OLGA (Operative Link on Gastritis Assessment) e Baylor.[5] [6] [7] [8] A atrofia do corpo gástrico é definida como a perda das glândulas normais, com ou sem substituição por fibrose, metaplasia intestinal (MI) ou metaplasia pseudopilórica/pilórica. Na MI, o epitélio normal é substituído por epitélio intestinal que contém células caliciformes e/ou de Paneth. Na metaplasia pseudopilórica, também denominada metaplasia que expressa polipeptídeos espasmolíticos (SPEM), as glândulas oxínticas são substituídas por glândulas semelhantes às antrais. No sistema de Baylor, exames não invasivos com concentrações séricas de pepsinogênio e gastrina são usados como medidas indiretas da integridade funcional da mucosa gástrica.

Prevenção primária

Nenhuma estratégia de prevenção primária é formalmente recomendada para prevenir o desenvolvimento da acloridria. No entanto, a prevenção e erradicação do *Helicobacter pylori* por meio de melhoria no saneamento e esquemas de antibioticoterapia eficazes poderiam prevenir a gastrite atrófica e a gastrite autoimune, as causas mais comuns de acloridria. Uma redução nas cirurgias para úlcera péptica também diminuirá a incidência de atrofia devido à preservação do antro, a fonte primária do hormônio trófico gastrina.

Rastreamento

Não há diretrizes recomendando que pacientes com anemia decorrente da deficiência de cobalamina ou ferro especificamente sejam rastreados quanto à acloridria. No entanto, se a etiologia da deficiência for inexplicada, uma endoscopia digestiva alta com biópsia da mucosa oxíntica (fundo e corpo) deve ser considerada para indicar ou descartar gastrite atrófica como etiologia.

Apesar de os pacientes com acloridria, principalmente aqueles com metaplasia intestinal extensa, apresentarem aumento do risco de câncer gástrico, não é recomendado que pacientes assintomáticos sejam rastreados para acloridria, gastrite atrófica ou gastrite autoimune. Os benefícios da vigilância endoscópica em pacientes com atrofia gástrica não foram estabelecidos.^[123] No entanto, diretrizes europeias recomendam considerar pacientes com atrofia acentuada do antro e do corpo para vigilância, e a diretriz internacional de Quioto recomenda que seja oferecida aos pacientes vigilância endoscópica baseada na extensão e gravidade da atrofia.^{[124] [125] [126]}

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem branco de 60 anos de idade, com história médica pregressa significativa para doença de Graves, apresenta-se com uma história de 2 meses de perda de peso de 4.5 kg, parestesias bilaterais nos membros inferiores com fraqueza e marcha instável. O exame físico revela palidez conjuntival, língua lisa e brilhante, percepção de vibração diminuída e ataxia. Os achados laboratoriais são significativos para anemia macrocítica, baixo nível de cobalamina sérica (vitamina B12) e anticorpos anticélulas parietais. A endoscopia digestiva alta (EDA) revela pregas rugosas planas no fundo e no corpo do estômago (mucosa oxíntica), com vasos submucosos finos facilmente visualizados. Uma alíquota de suco gástrico aspirado tem um pH >6.0. A biópsia revela gastrite atrófica com metaplasia intestinal focal e ausência de *Helicobacter pylori*.

Caso clínico #2

Uma mulher ativa de 79 anos de idade apresenta-se com uma história de 6 meses de fraqueza progressiva e intolerância a exercícios. O exame físico não apresenta nada digno de nota, exceto pela palidez dos leitos ungueais. Os achados laboratoriais revelam eritrócitos microcíticos hipocrômicos, hemoglobina de 8 g/dL, baixo nível de ferro (10 microgramas/dL), baixa saturação de transferrina (4%) e baixo nível de ferritina (10 nanogramas/mL). A colonoscopia é negativa, exceto para divertículos. A EDA mostra ausência de pregas rugosas e 3 pólipos sésseis no corpo do estômago, <1 cm cada, com mucosa sobrejacente de aparência normal. A biópsia do corpo gástrico mostra perda total das glândulas oxínticas. A biópsia dos nódulos revela células ovais bem diferenciadas homogêneas com núcleos arredondados. As células são argirofílicas com métodos de coloração de Grimelius e Sevier-Munger; além disso, elas têm imunocoloração positiva para cromogranina A e histamina. Subsequentemente, o nível de gastrina sérica foi obtido e estava elevado, em 1000 picogramas/mL.

Outras apresentações

Pacientes com acloridria geralmente são assintomáticos. Como o ácido gástrico facilita a absorção de ferro não hemínico (e talvez ferro hemínico), cobalamina (vitamina B12) e, talvez, cálcio, os pacientes podem apresentar sinais e sintomas por causa de uma deficiência nesses nutrientes.^[9] Além disso, pacientes com gastrite atrófica têm ausência de fator intrínseco, uma proteína secretada principalmente das células parietais que é necessária para a absorção da cobalamina.^[10] Diversos estudos epidemiológicos mostram que o uso de inibidores da bomba de prótons assim como o diagnóstico de anemia perniciosa estão associados a um aumento significativo do risco de fratura do quadril relacionada à osteoporose.^{[11] [12] [13]} A hiposecreção de ácido gástrico também pode estar associada a infecção entérica, incluindo doença associada ao *Clostridium difficile* adquirida na comunidade ou em hospital, *Salmonella* e *Campylobacter*, bem como supercrescimento bacteriano;^{[14] [15] [16] [17] [18] [19] [20]} esse último pode causar uma leve má absorção de gordura e pode exacerbar a deficiência de cálcio devido à redução da absorção de vitamina D.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Acloridria, a incapacidade de produzir ácido gástrico como um resultado direto da perda das células parietais produtoras de ácido, pode ser considerada uma condição pré-cancerosa, pois está associada à metaplasia intestinal, que pode evoluir, em um pequeno número de casos, para displasia e adenocarcinoma.[24] A acloridria geralmente é um achado incidental silencioso que não requer investigação diagnóstica ou intervenção terapêutica. Deve-se suspeitar em pacientes com o seguinte:

- Sinais e sintomas de anemia devido à deficiência de cobalamina (vitamina B12) ou ferro
- Sinais e sintomas de deficiência de cálcio
- Infecção entérica
- Redução da eficácia e/ou dos níveis de medicamentos como tiroxina, cetoconazol ou itraconazol
- Hipergastrinemia
- Achados endoscópicos de adelgaçamento da mucosa oxíntica no fundo e no corpo do estômago com diminuição da rugosidade (pregas gástricas) e maior visualização dos vasos submucosos[67]
- Tumores carcinoides gástricos.

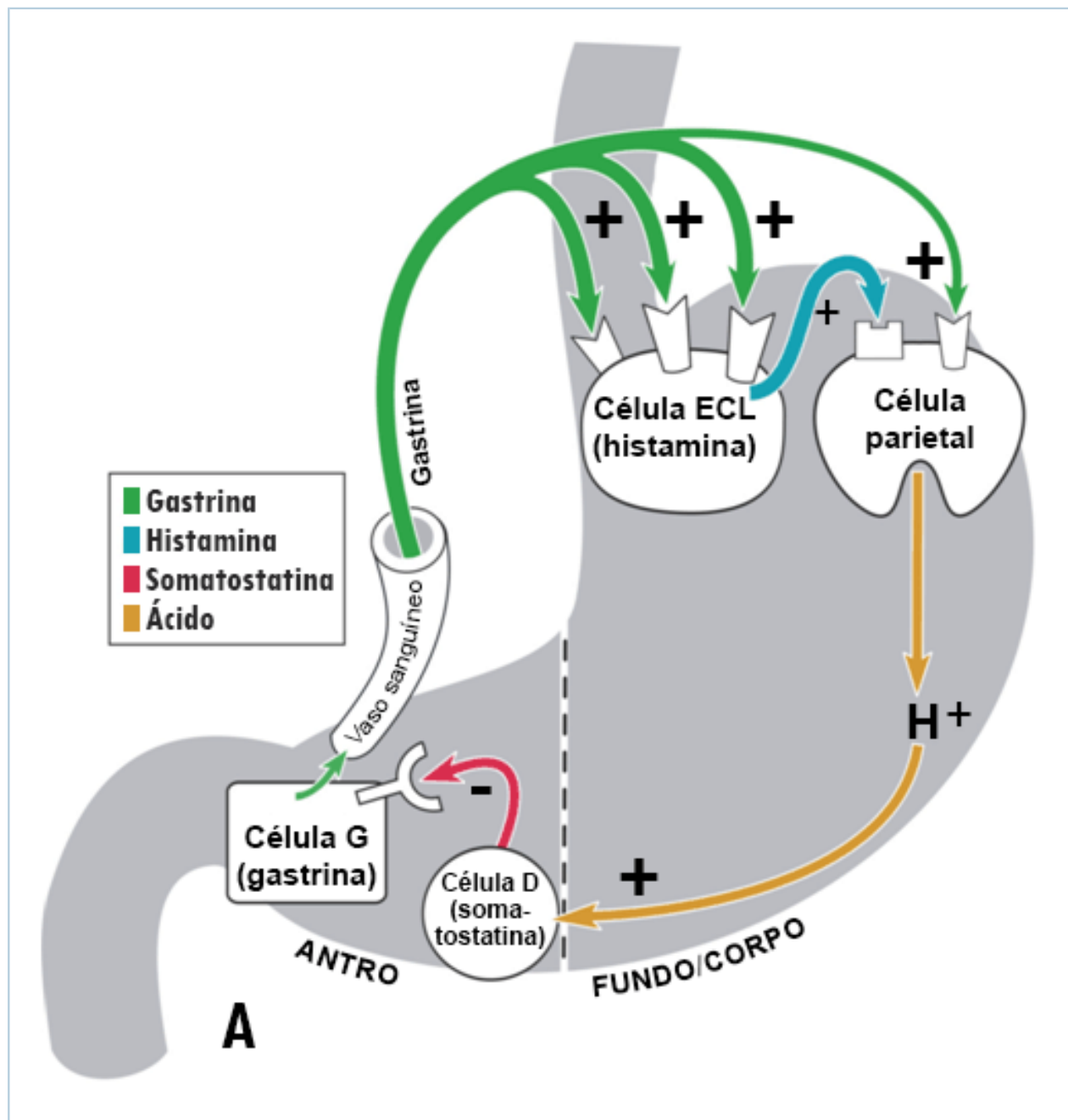
Recomenda-se que todos os pacientes com sinais ou sintomas sugestivos de um distúrbio hipersecretor gástrico ou tumor endócrino do pâncreas realizem um teste de gastrina sérica para diagnosticar síndrome de Zollinger-Ellison. Em pacientes com baixo nível de hemoglobina, deve-se suspeitar de acloridria. Medir os níveis de hemoglobina é recomendado em pacientes com acloridria porque o fator intrínseco (normalmente secretado pelas células parietais) é necessário para absorção de cobalamina e, como o ácido facilita a absorção de ferro não hemínico, cerca de 25% dos pacientes aclorídricos desenvolvem anemia ferropriva.[68] [69] [70] [71] Uma biópsia do corpo e/ou fundo do estômago é o teste padrão ouro para o diagnóstico e pode ser realizada quando um diagnóstico diferencial de acloridria é considerado com base na história, no exame físico e/ou nos achados laboratoriais.[5] [6] [7] [8] Pacientes com hipergastrinemia requerem pH do estômago via endoscopia digestiva alta (EDA ou endoscopia alta) para descartar acloridria como etiologia, antes de iniciar uma pesquisa diagnóstica para síndrome de Zollinger-Ellison.

Como o *Helicobacter pylori*, uma infecção considerada carcinogênica pela Organização Mundial da Saúde (OMS), desempenha uma função na patogênese da maioria dos casos de gastrite atrófica, é razoável fazer-se um teste para esse microrganismo e, se presente, erradicá-lo.[24]

Achados laboratoriais

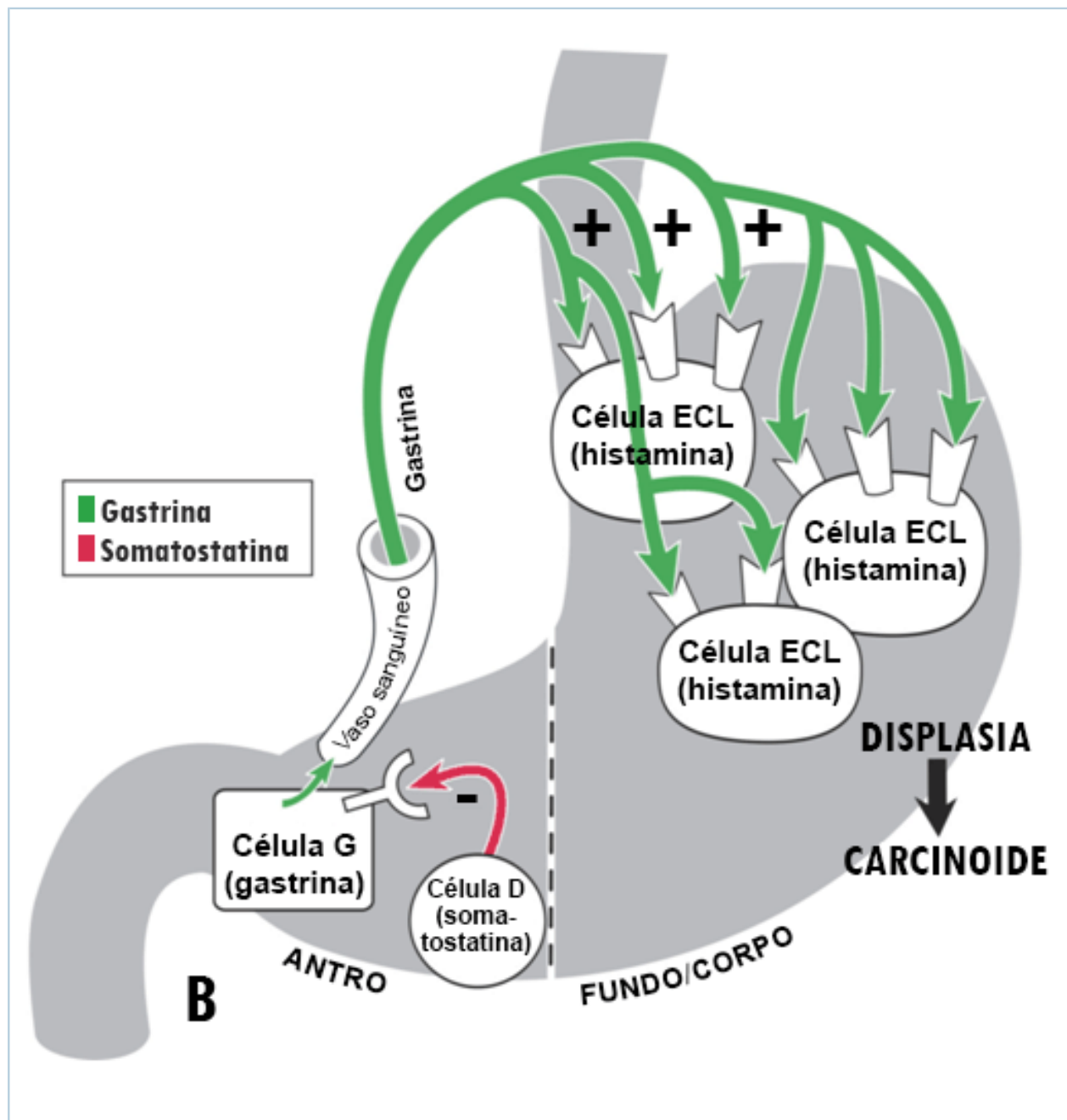
- Gastrina sérica

A hipergastrinemia é uma resposta fisiológica à acloridria. Uma diminuição na acidez luminal atenua a liberação da somatostatina, eliminando, assim, sua inibição tônica sobre o principal estimulante hormonal da secreção de ácido, a gastrina. Essa desinibição (eliminação da influência de um inibidor) é um mecanismo pelo qual o corpo tenta restaurar a secreção de ácido.[1] [72] [73] [74]



Modelo ilustrativo da regulação fisiológica da secreção de ácido gástrico pela gastrina, histamina, somatostatina e ácido luminal

Do acervo do Professor Mitchell L. Schubert, com o agradecimento de Mary Beatty-Brooks (ilustradora médica)



*Modelo ilustrativo da fisiopatologia da acloridria e do desenvolvimento de tumores carcinoides gástricos
Do acervo do Professor Mitchell L. Schubert, com o agradecimento de Mary Beatty-Brooks (ilustradora médica)*

As concentrações de gastrina sérica em jejum em indivíduos saudáveis geralmente são <150 picogramas/mL. Em pacientes com acloridria, as concentrações de gastrina geralmente são >400 picogramas/mL e, muitas vezes, >1000 picogramas/mL.[75] [76] A dosagem de gastrina sérica deve ser realizada em jejum e, se estiver acentuadamente elevada, deve-se obter o pH gástrico para descartar a síndrome de Zollinger-Ellison (gastrinoma) como etiologia da hipergastrinemia.[77] Outras causas da hipergastrinemia incluem medicamentos antissecretores (5% dos pacientes que usam inibidores da bomba de prótons em longo prazo têm níveis de gastrina sérica excedendo 400 picogramas/mL), antro gástrico retido na alça duodenal após antrectomia, insuficiência renal, ressecção maciça do intestino delgado e obstrução da saída gástrica com distensão acentuada.

- Hemoglobina

A hemoglobina está diminuída devido à deficiência de cobalamina (vitamina B12) e/ou ferro. Como o fator intrínseco (FI), que é secretado pelas células parietais, é essencial para absorção da cobalamina, a gastrite atrófica é a causa mais comum de deficiência de cobalamina.[10] [78] [79] O termo "anemia perniciosa" às vezes é usado como um sinônimo de deficiência de cobalamina, mas ele deve ser reservado à deficiência de cobalamina que resulta da secreção prejudicada do fator intrínseco devido à atrofia da mucosa oxíntica.[80] A anemia perniciosa é considerada um distúrbio autoimune devido à frequente presença de autoanticorpos gástricos direcionados contra o FI e as células parietais.

Como o ácido facilita a absorção de ferro não hemínico, cerca de 25% dos pacientes aclorídricos desenvolvem anemia ferropriva (ADF).[68] [69] [70] [71] Entre 160 pacientes com gastrite autoimune identificados por anticorpos anticélulas parietais positivos e hipergastrinemia, aproximadamente 50% apresentaram anemia ferropriva.[58] [81] O ferro hemínico (Fe^{2+}), encontrado principalmente na hemoglobina e mioglobina de produtos de carne, representa somente 10% a 15% da ingestão de ferro alimentar total, mas, como ele é particularmente bem absorvido, contribui com 40% do total de ferro absorvido. O ferro não hemínico (Fe^{3+}), encontrado em legumes, é solúvel somente em um pH ácido e se precipita em $\text{pH} > 4$. Como o ácido gástrico libera Fe^{3+} dos alimentos e o reduz para ferro ferroso (Fe^{2+}), a acloridria reduz a absorção de ferro.

- Fator intrínseco

O FI, uma glicoproteína secretada pelas células parietais e, em menor grau, pelas células principais, é necessário para a absorção de cobalamina (vitamina B12).[10] Como as reservas de cobalamina no corpo são 1000 vezes a necessidade diária, leva muitos anos para que um paciente com atrofia gástrica desenvolva uma deficiência.[78] [79] Mais de 70% dos pacientes com atrofia gástrica e/ou gastrite autoimune têm anticorpos direcionados contra a adenosina trifosfatase estimulada por hidrogênio-potássio ($\text{H}^{+}/\text{K}^{+}$ ATPase) das células parietais e/ou FI.[28] [35] [36] [37] Os anticorpos antifator intrínseco são 100% específicos para atrofia gástrica e ocorrem em 27% dos pacientes.[82] Quando a cobalamina radiomarcada é administrada por via oral após uma dose grande de cobalamina não radioativa administrada por via parenteral, os pacientes com deficiência do FI excretam quantidades muito mais baixas de cobalamina radioativa em uma coleta de urina de 24 horas que os controles normais (teste de Schilling, parte 1). Se o FI é administrado por via oral juntamente com a cobalamina radioativa para pacientes com deficiência de FI, a excreção de cobalamina radioativa urinária normaliza (teste de Schilling, parte 2).

- Anticorpos anticélulas parietais

Os anticorpos anticélulas parietais, direcionados contra as subunidades alfa e beta da célula parietal $\text{H}^{+}/\text{K}^{+}$ ATPase, estão presentes em até 90% dos pacientes com atrofia gástrica. Propõe-se que a inflamação induzida por *Helicobacter pylori* resulte na quebra da tolerância para autoantígenos, como adenosina trifosfatase estimulada por hidrogênio-potássio ($\text{H}^{+}/\text{K}^{+}$ ATPase) em indivíduos geneticamente suscetíveis, ou que anticorpos sejam adquiridos devido ao mimetismo molecular entre o lipopolissacarídeo do *H. pylori* e $\text{H}^{+}/\text{K}^{+}$ ATPase, ambos contendo epítomos de Lewis.[60] Com a progressão da gastrite, a incidência de anticorpos pode diminuir para cerca de 55% a 80%, presumivelmente devido à perda do estímulo antigênico.[27] [28] [34] [35] [36] [37] Em um estudo, a combinação do teste de anticorpos antifator intrínseco e anticorpos anticélulas parietais identificou uma sensibilidade de 60% para atrofia gástrica e uma sensibilidade de 73% para anemia perniciosa.[53]

Teste de secreção de ácido gástrico (análise gástrica)

O teste de secreção de ácido gástrico é o teste definitivo para o diagnóstico da acloridria, mas não é amplamente realizado.[83] [84] O teste é realizado pela colocação de uma sonda nasogástrica na parte mais dependente do estômago durante jejum e pela aspiração de suco gástrico por sucção. O posicionamento adequado pode ser verificado por fluoroscopia ou pela recuperação de >90 mL após a injeção de 100 mL de água. A concentração de H⁺ em uma amostra de suco gástrico é determinada pela titulação reversa para pH 7.0 usando uma base (por exemplo, hidróxido de sódio) ou pela medição do pH da amostra com um eletrodo e convertendo-o em uma concentração usando uma tabela de coeficientes de atividade para H⁺ no suco gástrico. Quando a concentração de H⁺ da amostra em mmol por litro é determinada, ela é multiplicada pelo volume da amostra em litros para determinar o débito de ácido durante o período da coleta. A secreção ácida basal estima a secreção de ácido em repouso e é expressado como a soma do débito de ácido medido, expressado como mmol H⁺ por hora, para 4 períodos consecutivos de 15 minutos. O débito máximo de ácido e o pico de débito de ácido estimam a resposta secretora de ácido para um secretagogo exógeno. O débito máximo de ácido é a soma do débito de ácido de 4 períodos consecutivos de 15 minutos, e o pico de débito de ácido é calculado multiplicando-se por 2 a soma dos 2 débitos mais elevados registrados nos quatro períodos do teste de 15 minutos.

Devido à complexidade do teste, ele é usado somente quando o diagnóstico ainda é duvidoso após exames menos invasivos.

Biópsia do corpo e/ou fundo do estômago

O diagnóstico da acloridria é feito mais comumente por um achado de gastrite atrófica na biópsia da mucosa oxíntica no momento da EDA ou endoscopia alta juntamente com o achado de um pH >6 no líquido gástrico aspirado durante a EDA e/ou hipergastrinemia. A atrofia gástrica é definida como a perda das glândulas oxínticas com substituição por fibroblastos e matriz extracelular (por exemplo, colágeno), por glândulas tipo pilóricas (metaplasia pilórica) ou por epitélio do tipo intestinal (metaplasia intestinal). Caracterizada pela perda de glândulas com uma diminuição na proporção entre a área ocupada pelas glândulas e a área mucosa total.[85] Embora a atrofia gástrica geralmente esteja associada à metaplasia intestinal, esta última pode ser irregular e, portanto, não ser percebida com biópsias endoscópicas limitadas. Como a atrofia gástrica e a metaplasia intestinal geralmente ocorrem em um histórico de gastrite crônica, alguns usam o termo "gastrite atrófica".[5] [6] [7] [8]

Gastrite atrófica autoimune é caracterizada por infiltração linfocítica no epitélio (98%), espessamento muscular da mucosa (93%), encurtamento e ramificação de glândulas (87%), agregados linfóides basais (83%), infiltração de eosinófilos (46%) e infiltração de neutrófilos (44%).[86]

Infecção por *Helicobacter pylori*

A infecção por *H. pylori* é provavelmente o fator contribuinte mais importante para o desenvolvimento da acloridria, embora a maioria dos pacientes que hospeda o microrganismo não seja aclorídrica. Embora haja poucos dados para dar suporte à premissa de que a erradicação do microrganismo depois que a atrofia se desenvolve interrompa ou reverta o processo ou previna o desenvolvimento de adenocarcinoma, a maioria dos gastroenterologistas especializados nesta área recomendaria a erradicação do microrganismo se ele ainda estiver presente.[87]

Os exames diagnósticos, cada um com >90% de sensibilidade e >90% de especificidade, incluem teste respiratório da ureia (mede a quantidade de isótopo de carbono, seja carbono 14 radioativo ou carbono

13 não radioativo, presente no dióxido de carbono exalado após a ingestão de ureia marcada), histologia, teste rápido da urease em amostras de biópsia e teste do antígeno fecal.[88] [89] [90] [91] [92]

A histologia é considerada o teste mais confiável por alguns.[92] A coloração de Warthin-Starry de uma biópsia antral tem sido descrita como o exame mais sensível e específico para estabelecer a presença de *H pylori*, mas o rendimento pode aumentar em aproximadamente 10% com a obtenção de biópsias do corpo.[93]

A reação em cadeia da polimerase é um ensaio que usa a rápida amplificação de sequências marcadas de ácido desoxirribonucleico (DNA) de *H pylori* para identificar a infecção. Reação em cadeia da polimerase pode detectar *H pylori* em biópsia gástrica (fresca e embebida em parafina), suco gástrico, saliva, placa bacteriana dental ou fezes.[94] [95] Hibridização in situ fluorescente de ácido nucleico peptídico é um exame molecular para detecção de infecção por *H pylori* em espécimes de biópsia gástrica embebidas em parafina. Em comparação com a histologia, a sensibilidade e a especificidade são 98% e 100%, respectivamente.[96] [97]

Deve-se observar que a sorologia, embora apresente sensibilidade >90%, é <80% específica para infecção ativa, uma vez que os anticorpos podem permanecer detectáveis anos após a erradicação do microrganismo.

Novos exames

- Pepsinogênio sérico I e II

Os pepsinogênios são pró-enzimas polipeptídicas inativas conhecidas como zimogênios. Eles são secretados principalmente pelas células principais.[98] O pepsinogênio I (PGI) é produzido na mucosa oxíntica (fundo e corpo), enquanto o pepsinogênio II (PGII) é produzido na mucosa oxíntica e pilórica (antro).[99]

Os níveis séricos do PGI estão correlacionados ao débito de ácido, e existe uma correlação linear entre a perda de células principais em pacientes com atrofia gástrica e PGI sérico. Um PGI <25 nanogramas/mL ou uma proporção entre PGI e PGII de 2.5 a 3.0 ou menos tem sido usada como um teste não invasivo para detectar atrofia da mucosa, com cerca de 80% de sensibilidade e 90% de especificidade.[23] [100] [101] [102] [103] [104] [105] Outro estudo, porém, não demonstrou qualquer diferença significativa no PGI e na proporção PGI/PGII entre os pacientes com e sem gastrite atrófica crônica.[106]

A medição do pepsinogênio é usada na Ásia e em países escandinavos, mas não rotineiramente nos EUA.

- Grelina sérica

A grelina é produzida no estômago pelas células Gr, localizadas predominantemente na parte basal das glândulas oxínticas do fundo e do corpo. Os níveis de grelina sérica estão correlacionados aos níveis de pepsinogênio I sérico e diminuem com a extensão da atrofia.[107] [108]

Fatores de risco

Fortes

doenças autoimunes

- A associação mais forte é com a anemia perniciosa e a gastrite autoimune. Outros distúrbios autoimunes que são mais comuns em pacientes com gastrite autoimune incluem doença tireoidiana, insuficiência adrenocortical idiopática, vitiligo, diabetes mellitus do tipo 1, hipoparatiroidismo e cirrose biliar primária.[53] [54] [55] [56] [57] [58]

idade >60 anos

- Embora a prevalência de gastrite atrófica e de gastrite autoimune aumente com a idade, cerca de metade dos pacientes com anemia perniciosa tem menos de 60 anos de idade e 10% têm entre 30 e 40 anos.[60] Até 25% dos idosos podem desenvolver acloridria.[21] [22] [23] [24] [25] [61]

infecção por *Helicobacter pylori*

- A infecção crônica por *H. pylori* predispõe à gastrite atrófica e à gastrite autoimune; ela pode ser a causa subjacente mais comum desses distúrbios. No entanto, depois que a acloridria se desenvolve, a maioria dos pacientes não mais hospeda o microrganismo.[1] [35] [36] [37] [62] [63] [64] [65]

cirurgia gástrica prévia

- A antrectomia remove as células G e, desse modo, elimina os efeitos tróficos e secretores da gastrina na mucosa oxíntica. O refluxo da bile pode contribuir para a atrofia gástrica. A vagotomia remove estimulantes centrais da secreção de ácido, como pensamento, visão, olfato e sabor do alimento.[1]

hipergastrinemia

- A causa mais comum da hipergastrinemia acentuada é a gastrite atrófica com acloridria associada. Esta é uma resposta fisiológica à diminuição da produção de ácido, e as concentrações da gastrina sérica frequentemente chegam a 1000 picogramas/mL ou mais (isto é, na faixa observada em pacientes com gastrinoma [síndrome de Zollinger-Ellison]).[1]

carcinoide gástrico

- 70% a 80% dos tumores carcinoides gástricos surgem em pacientes com gastrite atrófica, principalmente naqueles com anemia perniciosa. Em 71 pacientes com anemia perniciosa acompanhados por 6 anos, 8 carcinoides gástricos (11.2%) foram encontrados; apenas um não foi removido por endoscopia, e não ocorreram metástases.[66] Considera-se que as células semelhantes às células enterocromafins (ECL), sob estimulação da gastrina, evoluem para hiperplasia, displasia e, por fim, neoplasia. Esses tumores carcinoides geralmente são pequenos, polipoides, multicêntricos e bem diferenciados.[42]

Anamnese e exame físico

Outros fatores de diagnóstico

idade >60 anos (comum)

- Até 25% dos pacientes com mais de 60 anos de idade são aclorídricos e >2% apresentam anemia perniciosa.[21] [22] [23] [24] [25] [27] [28] [34] [35] [36] [37]

sexo feminino (comum)

- A anemia perniciosa é duas vezes mais comum em mulheres. Carcinoides gástricos decorrentes de gastrite atrófica crônica são 3 vezes mais comuns em mulheres.[42]

doenças autoimunes (comum)

- Doença de Graves, mixedema, tireoidite autoimune, tireoidite pós-parto, diabetes mellitus do tipo 1, insuficiência adrenal idiopática, vitiligo, hipoparatiroidismo e cirrose biliar primária.[53] [54] [55] [56] [57] [58]

fraqueza (comum)

- Anemia sintomática devido à deficiência de cobalamina (vitamina B12) e/ou ferro.

letargia (comum)

- Anemia sintomática devido à deficiência de cobalamina (vitamina B12) e/ou ferro.

tolerância reduzida ao exercício (comum)

- Anemia sintomática devido à deficiência de cobalamina (vitamina B12) e/ou ferro.

palidez da pele e conjuntival (comum)

- Manifestação de anemia.

parestesias e dificuldade de ambulação (comum)

- Manifestações neurológicas da deficiência de cobalamina.[109] [110]

deficiência nutricional (cobalamina, ferro, cálcio, vitamina D) (incomum)

- A gastrite atrófica é acompanhada por uma ausência do fator intrínseco, que normalmente está presente nas células parietais e é necessário para a absorção de cobalamina (vitamina B12) no íleo terminal.[10] [78] O ácido facilita a absorção de ferro e possivelmente cálcio, bem como previne o supercrescimento bacteriano. Este último pode induzir uma leve má absorção de gordura com captação prejudicada de vitaminas lipossolúveis, como a vitamina D.[111]

infecção entérica (incomum)

- O ácido gástrico protege contra infecções entéricas, e foi relatado que pacientes aclorídricos são mais propensos à infecção por *Clostridium difficile*, *Salmonella*, *Campylobacter* e, possivelmente, peritonite bacteriana espontânea.[17] [18] [112]

perda de memória, irritabilidade, depressão e demência (incomum)

- Manifestações da deficiência de cobalamina.[78] [109] [113]

ataxia, marcha arrastada, senso de posição diminuído, percepção de vibração diminuída (incomum)

- Manifestações da degeneração combinada subaguda das colunas espinhais dorsal e lateral decorrente da deficiência de cobalamina.[78] [109] [110]

língua pálida, lisa e brilhante (incomum)

- Manifestação da deficiência de cobalamina.[114]

coiloníquia (incomum)

- Unhas em colher, uma manifestação da anemia ferropriva.[115]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
hemoglobina <ul style="list-style-type: none"> Como o fator intrínseco (FI), que é secretado pelas células parietais, é essencial para absorção da cobalamina, a gastrite atrófica é a causa mais comum de deficiência de cobalamina.[78] [98] Como o ácido facilita a absorção de ferro não hemínico, pacientes aclorídricos podem desenvolver anemia ferropriva.[68] [69] Entre 160 pacientes com gastrite autoimune identificados por anticorpos anticélulas parietais positivos e hipergastrinemia, aproximadamente 50% apresentaram anemia ferropriva.[58] [81] 	diminuída devido à deficiência de cobalamina (vitamina B12) e/ou ferro
biópsia do corpo e/ou fundo do estômago <ul style="list-style-type: none"> Este teste, que é o teste padrão ouro para o diagnóstico, pode ser realizado quando um diagnóstico diferencial de acloridria é considerado com base na história, no exame físico e/ou nos achados laboratoriais.[5] [6] [7] [8] Atrofia gástrica é caracterizada pela perda de glândulas com uma diminuição na proporção entre a área ocupada pelas glândulas e a área mucosa total.[85] Gastrite atrófica autoimune é caracterizada por infiltração linfocítica no epitélio (98%), espessamento muscular da mucosa (93%), encurtamento e ramificação de glândulas (87%), agregados linfóides basais (83%), infiltração de eosinófilos (46%) e infiltração de neutrófilos (44%).[86] Há dados preliminares sugerindo que um exame de imagem de banda estreita ou por luz branca de alta resolução, com ampliação, pode identificar um padrão da mucosa gástrica composto por perda do padrão da rede capilar subepitelial normal e vênulas coletoras, que podem predizer atrofia gástrica com sensibilidade e especificidade >90%.[116] 	ausência de glândulas oxínticas contendo células parietais
pH intragástrico <ul style="list-style-type: none"> Este teste pode ser realizado usando um eletrodo de pH ou um papel de pH. Ele é mais útil na exclusão da acloridria que no estabelecimento do diagnóstico, pois o refluxo do conteúdo duodenal alcalino, na ausência de acloridria, pode aumentar o pH do suco gástrico para >6. O teste do pH intragástrico geralmente é usado em pacientes com hipergastrinemia, pois o pH >6 indica a acloridria como etiologia do nível elevado da gastrina.[77] 	um pH <6 do suco gástrico em jejum exclui a acloridria

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
gastrina sérica <ul style="list-style-type: none"> A hipergastrinemia é a resposta fisiológica à hipocloridria e acloridria. Este teste deve ser realizado em jejum e, se estiver acentuadamente elevado, deve-se obter o pH gástrico para descartar a síndrome de Zollinger-Ellison (gastrinoma) como etiologia da hipergastrinemia.[1] [2] [4] [42] [72] [73] [74] [77] Outras causas da hipergastrinemia incluem medicamentos antissecretores (5% dos pacientes que usam inibidores da bomba de prótons em longo prazo têm níveis de gastrina sérica excedendo 400 picogramas/mL), antro gástrico retido na alça duodenal após antrectomia, insuficiência renal, ressecção maciça do intestino delgado e obstrução da saída gástrica com distensão acentuada. 	elevada, geralmente >400 picogramas/mL e frequentemente >1000 picogramas/mL
teste de secreção de ácido gástrico (análise gástrica) <ul style="list-style-type: none"> O teste definitivo para o diagnóstico de acloridria tradicionalmente tem sido o teste de secreção de ácido gástrico, que avalia a capacidade máxima e basal do estômago de produzir ácido.[117] O débito máximo de ácido, que mede a resposta secretora de ácido a um estímulo, geralmente a pentagastrina, é uma medida indireta da massa de células parietais. Pacientes aclorídricos não produzem ácido, mesmo quando estimulados. Embora o teste de secreção de ácido gástrico continue sendo uma ferramenta importante, ele deixou de ser amplamente utilizado. Ele é usado em centros especializados somente quando o diagnóstico ainda é duvidoso após exames menos invasivos. 	nenhum ácido é produzido em jejum, bem como durante estimulação; geralmente é realizado injetando pentagastrina (6 microgramas/kg) por via subcutânea, intramuscular ou intravenosa
anticorpos anticélulas parietais <ul style="list-style-type: none"> Anticorpos direcionados contra H⁺/K⁺ ATPase são encontrados em 90% dos pacientes com anemia perniciosa, mas a incidência desses anticorpos pode diminuir para cerca de 55% a 80% com progressão da gastrite autoimune, presumivelmente devido à perda do estímulo antigênico.[27] [28] [34] [35] [36] [37] [62] 	presentes em cerca de 90% dos pacientes com atrofia gástrica
anticorpos antifator intrínseco (FI) <ul style="list-style-type: none"> A deficiência de cobalamina em anemia perniciosa ocorre em resultado da perda de células parietais produtoras de fator intrínseco, bem como do desenvolvimento dos anticorpos anti-FI, sendo que um deles bloqueia a ligação da cobalamina ao FI e o outro bloqueia a ligação do complexo cobalamina-FI à cubilina, seu receptor específico no íleo distal. Os anticorpos apresentam especificidade >95% e sensibilidade de 50% a 85% para anemia perniciosa.[78] [98] [118] [119] 	anticorpos anti-FI são detectáveis no soro em cerca de 30% dos pacientes com atrofia gástrica e em até 80% a 90% daqueles com anemia perniciosa

Exame	Resultado
teste expiratório de ureia: infecção por <i>Helicobacter pylori</i> <ul style="list-style-type: none"> A infecção por <i>H pylori</i> é provavelmente o fator contribuinte mais importante para o desenvolvimento de acloridria, embora a maioria dos pacientes que hospeda o microrganismo não seja aclorídrica. O teste respiratório da ureia mede a quantidade de isótopo de carbono, seja carbono 14 radioativo ou carbono 13 não radioativo, presente no dióxido de carbono exalado após a ingestão de ureia marcada. Esse teste tem >90% de sensibilidade e >90% de especificidade para diagnosticar infecção ativa.[88] O uso de inibidores da bomba de prótons diminui a sensibilidade por meio da redução do número de microrganismos.[120] 	detecção de infecção ativa por <i>H pylori</i>
histologia: infecção por <i>Helicobacter pylori</i> <ul style="list-style-type: none"> A infecção por <i>H pylori</i> é provavelmente o fator contribuinte mais importante para o desenvolvimento de acloridria, embora a maioria dos pacientes que hospeda o microrganismo não seja aclorídrica. Esse teste tem >90% de sensibilidade e >90% de especificidade para diagnosticar infecção ativa e é considerado o teste mais confiável por alguns.[92] A coloração de Warthin-Starry de uma biópsia antral tem sido descrita como o exame mais sensível e específico para estabelecer a presença de <i>H pylori</i>, mas o rendimento pode aumentar em aproximadamente 10% com a obtenção de biópsias do corpo.[93] 	detecção de infecção ativa por <i>H pylori</i>
teste rápido da urease em amostras de biópsia: infecção por <i>Helicobacter pylori</i> <ul style="list-style-type: none"> A infecção por <i>H pylori</i> é provavelmente o fator contribuinte mais importante para o desenvolvimento de acloridria, embora a maioria dos pacientes que hospeda o microrganismo não seja aclorídrica. Esse teste tem >90% de sensibilidade e >90% de especificidade para infecção ativa.[88] O uso de inibidores da bomba de prótons diminui a sensibilidade por meio da redução do número de microrganismos. 	detecção de infecção ativa por <i>H pylori</i>
teste do antígeno fecal: infecção por <i>Helicobacter pylori</i> <ul style="list-style-type: none"> A infecção por <i>H pylori</i> é provavelmente o fator contribuinte mais importante para o desenvolvimento de acloridria, embora a maioria dos pacientes que hospeda o microrganismo não seja aclorídrica. Esse teste tem >90% de sensibilidade e >90% de especificidade para infecção ativa.[89] [90] [91] [92] 	detecção de infecção ativa por <i>H pylori</i>
sorologia: infecção por <i>Helicobacter pylori</i> <ul style="list-style-type: none"> A infecção por <i>H pylori</i> é provavelmente o fator contribuinte mais importante para o desenvolvimento de acloridria, embora a maioria dos pacientes que hospeda o microrganismo não seja aclorídrica. Deve-se observar que a sorologia, embora apresente sensibilidade >90%, é <80% específica para infecção ativa, uma vez que os anticorpos podem permanecer detectáveis anos após a erradicação do microrganismo.[8] [90] [91] 	detecção de infecção ativa ou prévia por <i>H pylori</i>

Exame	Resultado
reação em cadeia da polimerase: infecção por <i>Helicobacter pylori</i> <ul style="list-style-type: none"> A infecção por <i>H pylori</i> é provavelmente o fator contribuinte mais importante para o desenvolvimento de acloridria, embora a maioria dos pacientes que hospeda o microrganismo não seja aclorídrica. A reação em cadeia da polimerase é um ensaio que usa a rápida amplificação de sequências marcadas de ácido desoxirribonucleico (DNA) de <i>H pylori</i> para identificar a infecção. Reação em cadeia da polimerase pode detectar <i>H pylori</i> em biópsia gástrica (fresca e embebida em parafina), suco gástrico, saliva, placa bacteriana dental ou fezes.[94] [95] Em estudos, a reação em cadeia da polimerase quantitativa por fluorescência detectou infecção em todas as 38 crianças também positivas com exames convencionais e em 8 dos 100 pacientes com exames convencionais negativos.[92] [121] 	positiva
hibridização in situ fluorescente: infecção por <i>Helicobacter pylori</i> <ul style="list-style-type: none"> A infecção por <i>H pylori</i> é provavelmente o fator contribuinte mais importante para o desenvolvimento de acloridria, embora a maioria dos pacientes que hospeda o microrganismo não seja aclorídrica. Hibridização in situ fluorescente de ácido nucleico peptídeo é um exame molecular para detecção de infecção por <i>H pylori</i> em espécimes de biópsia gástrica embebidas em parafina. Em comparação com a histologia, a sensibilidade e a especificidade são 98% e 100%, respectivamente.[96] [97] 	positiva

Novos exames

Exame	Resultado
pepsinogênio sérico I e II (PGI e PGII) <ul style="list-style-type: none"> O teste é baseado no fato de que o PGI é produzido na mucosa oxíntica (fundo e corpo), enquanto o PGII é produzido na mucosa oxíntica e pilórica (antro). Os níveis séricos do PGI estão correlacionados ao débito de ácido, e existe uma correlação linear entre a perda de células principais em pacientes com atrofia gástrica e PGI sérico. Um PGI <25 nanogramas/mL ou uma proporção entre PGI e PGII de 2.5 a 3.0 ou menos tem sido usada como um teste de rastreamento não invasivo para detectar atrofia da mucosa, com cerca de 80% de sensibilidade e 90% de especificidade.[23] [100] [101] [102] [103] [104] [105] Não é rotineiramente realizada nos EUA e sua precisão foi contestada.[106] 	proporção PGI/PGII <2.5 a 3
grelina sérica <ul style="list-style-type: none"> A grelina é produzida no estômago pelas células Gr, localizadas predominantemente na parte basal das glândulas oxínticas do fundo e do corpo. Os níveis de grelina sérica estão correlacionados aos níveis de pepsinogênio I sérico e diminuem com a extensão da atrofia.[107] [108] 	reduzidos

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hipocloridria e hipergastrinemia induzidas por medicamento antissecretor	<ul style="list-style-type: none"> Embora rara, a hipocloridria induzida por inibidor da bomba de prótons pode interferir na absorção de ferro e cobalamina.[68] [69] [79] Há relatos de aumento de fraturas ósseas em pacientes que usam inibidores da bomba de prótons em longo prazo, possivelmente devido à má absorção de cobalamina, cálcio e/ou vitamina D.[11] [12] [13] [122] Inibidores da bomba de prótons inibem seletivamente H⁺/K⁺ ATPase da célula parietal, a bomba de prótons responsável pela etapa final na secreção de ácido e, dessa forma, inibem a secreção de ácido gástrico estimulado e basal.[1] [40] Como suas meias-vidas duram cerca de 1 hora e novas bombas são feitas continuamente, os pacientes não são aclorídricos, e o pH gástrico mediano de 24 horas é de cerca de 4.0 a 5.0.[38] [39] Como resultado da hipocloridria, os níveis de gastrina são elevados em cerca de 20% dos pacientes, geralmente menos de 2 a 4 vezes. No entanto, cerca de 5% dos pacientes podem apresentar níveis de gastrina excedendo 400 picogramas/mL.[75] [76] [77] 	<ul style="list-style-type: none"> A maneira mais simples de diferenciar a hipocloridria e/ou hipergastrinemia induzida por medicamento antissecretor, bem como a má absorção de nutrientes, é descontinuar o medicamento e observar o retorno ao nível normal de gastrina sérica, ferro, cobalamina e 25-hidroxivitamina D.

Abordagem passo a passo do tratamento

Não há tratamento específico para acloridria. Embora ela possa ser considerada um processo pré-neoplásico que apresenta um risco anual aproximado de 0.1% a 0.2% e um risco ao longo da vida de 5% para adenocarcinoma, a endoscopia de vigilância não é recomendada.[124] Como o *Helicobacter pylori*, uma infecção considerada carcinogênica pela Organização Mundial da Saúde (OMS), desempenha uma função na patogênese da maioria dos casos de gastrite atrófica, é razoável fazer-se um teste para esse microrganismo e, se presente, erradicá-lo.[24] A gastrite atrófica na mucosa oxíntica (fundo e corpo) melhora 10 anos após a erradicação do *H. pylori*, mas a metaplasia intestinal não.[127] No entanto, não há evidências de que a erradicação do microrganismo, quando a gastrite atrófica e/ou metaplasia intestinal está presente, diminua o risco de adenocarcinoma.[128] Outros tratamentos são designados para prevenir e/ou tratar complicações decorrentes da acloridria, como deficiência de cobalamina, ferro e cálcio, bem como absorção prejudicada de determinados medicamentos.

Infecção por *Helicobacter pylori*

Embora o tratamento inicial padrão para infecção por *H. pylori* tenha sido a terapia tripla consistindo em um inibidor da bomba de prótons (omeprazol), amoxicilina e claritromicina por 10 a 14 dias, o sucesso do tratamento com este esquema é <80%, que está relacionado a um aumento na prevalência de resistência à claritromicina e à baixa adesão ao tratamento. Para pacientes alérgicos à penicilina, o metronidazol pode ser substituído por amoxicilina. A terapia tripla empírica não deve ser usada quando a taxa de resistência à claritromicina fica >15%. Nos EUA, a prevalência da resistência é de: 16% para a claritromicina; 20% para o metronidazol; 0.8% para a tetraciclina; e 31% para o levofloxacino.[129] A resistência antibiótica à amoxicilina é rara. A baixa adesão ao tratamento está relacionada a esquemas de tratamento complexos e efeitos adversos de antibióticos.

Esquemas iniciais mais eficazes com taxas de cura >90% em pacientes inscritos em ensaios clínicos incluem esquemas de terapia quádrupla e sequencial. Esses esquemas são administrados por 10 a 14 dias.[130] [131] [132]

Esquemas de terapia quádrupla:

- Inibidor da bomba de prótons + amoxicilina + claritromicina + metronidazol
- Inibidor da bomba de prótons + bismuto + amoxicilina ou metronidazol + tetraciclina
- Inibidor da bomba de prótons + bismuto + tetraciclina ou amoxicilina + furazolidona.

Deve-se observar que a furazolidona só está disponível em um número limitado de países (não está disponível no momento no Reino Unido nem nos EUA) e a resistência geralmente é baixa.

Esquemas de terapia sequencial:

- Inibidor da bomba de prótons + amoxicilina por 5 dias, seguidos por inibidor da bomba de prótons + claritromicina ou levofloxacino + metronidazol por 5 dias (10 dias de terapia no total)
- Inibidor da bomba de prótons + amoxicilina por 7 dias, seguidos por inibidor da bomba de prótons + amoxicilina + claritromicina + metronidazol por 7 dias (14 dias de terapia no total).

O tratamento de segunda linha após duas falhas prévias na erradicação consiste em um dos seguintes esquemas:

- Um dos esquemas listados acima (isto é, terapia quádrupla ou sequencial)

- Inibidor da bomba de prótons + amoxicilina ou metronidazol + levofloxacino (10-14 dias)
- Inibidor da bomba de prótons + amoxicilina + levofloxacino + bismuto (14 dias)
- Inibidor da bomba de prótons + rifabutina + amoxicilina (14 dias).

A rifabutina é usada principalmente como um medicamento antituberculose e a resistência do *H pylori* é rara.[87] [91] [130] [131] [132] [133] [134] [135] [136] O uso prévio de claritromicina, fluoroquinolonas ou rifabutina geralmente resulta em resistência do *H pylori*, enquanto a resistência a amoxicilina e tetraciclina raramente se desenvolve.

O sucesso do tratamento deve ser confirmado, geralmente usando um teste não invasivo como teste respiratório da ureia ou teste do antígeno fecal.[131]

Deficiência de cobalamina

A deficiência de cobalamina pode ser tratada com cobalamina parenteral (vitamina B12).

Deficiência de ferro

Ferro por via oral, juntamente com ácido ascórbico (vitamina C), é usado para tratar a deficiência de ferro. O ferro parenteral pode ser administrado por via intramuscular, mas preferencialmente por via intravenosa. O déficit de ferro é calculado com base no fato de que 1 g de hemoglobina contém 3.3 mg de ferro elementar.

Deficiência de cálcio

Não há recomendação específica quanto à prevenção ou ao tratamento da deficiência de cálcio em pacientes com acloridria, mas, com base nas recomendações para reduzir o risco de fratura em idosos, seria razoável administrar doses semelhantes, com uma meta de concentração sérica de 25-hidroxivitamina D de >50 nanomoles/L (>20 nanogramas/mL).

Comprometimento da absorção de medicamentos

A redução da secreção de ácido pode prejudicar a absorção de alguns medicamentos (por exemplo, levotiroxina, delavirdina, atazanavir, cetoconazol, itraconazol, cefpodoxima, enoxacina e dipiridamol).[45] [46] [47] [48] [137] Uma dose maior para atingir a eficácia pode ser necessária.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo				(resumo)	
todos os pacientes					
			1a	Teste para Helicobacter pylori	
	■	com infecção por Helicobacter pylori	mais	Terapia de erradicação do Helicobacter pylori	
	■	com deficiência de cobalamina	mais	vitamina B12 parenteral	

Agudo			(resumo)
■	com deficiência de ferro	mais	terapia de reposição de ferro + ácido ascórbico
■	com deficiência de cálcio	mais	cálcio + vitamina D

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

todos os pacientes

todos os pacientes

1a

Teste para *Helicobacter pylori*

» Como o *Helicobacter pylori*, uma infecção considerada carcinogênica pela OMS, desempenha uma função na patogênese da maioria dos casos de gastrite atrófica, é razoável fazer-se um teste para esse microrganismo e, se presente, erradicá-lo.[24] [130] No entanto, não há evidências de que a erradicação do microrganismo, quando a gastrite atrófica e/ou metaplasia intestinal está presente, diminua o risco de adenocarcinoma.[128]

■ com infecção por *Helicobacter pylori*

mais

Terapia de erradicação do *Helicobacter pylori*

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

terapia quádrupla (sem bismuto)

» **omeprazol**: 20 mg por via oral duas vezes ao dia por 10-14 dias

-e-

» **amoxicilina**: 1000 mg por via oral duas vezes ao dia por 10-14 dias

-e-

» **claritromicina**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia por 10-14 dias

-e-

» **metronidazol**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia por 10-14 dias

OU

terapia quádrupla (com bismuto)

» **omeprazol**: 20 mg por via oral duas vezes ao dia por 10-14 dias

--E--

» **bismutato tripotássio dicitrato**: 120 mg por via oral quatro vezes ao dia por 10-14 dias

--E--

» **amoxicilina**: 1000 mg por via oral duas vezes ao dia por 10-14 dias

-ou-

Agudo

» **metronidazol**: 250 mg por via oral quatro vezes ao dia por 10-14 dias; ou 500 mg por via oral três vezes ao dia por 10-14 dias
Recomendado para pacientes alérgicos à penicilina.

--E--

» **tetraciclina**: 500 mg por via oral quatro vezes ao dia por 10-14 dias

OU

terapia sequencial

» **omeprazol**: 20 mg por via oral duas vezes ao dia nos dias 1-10

--E--

» **amoxicilina**: 1000 mg por via oral duas vezes ao dia nos dias 1-5

--E--

» **claritromicina**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia nos dias 6-10

-ou-

» **levofloxacino**: 250 mg por via oral duas vezes ao dia nos dias 6-10

--E--

» **metronidazol**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia nos dias 6-10

OU

terapia sequencial

» **omeprazol**: 20 mg por via oral duas vezes ao dia nos dias 1-14

-e-

» **amoxicilina**: 1000 mg por via oral duas vezes ao dia nos dias 1-14

-e-

» **claritromicina**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia nos dias 8-14

-e-

» **metronidazol**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia nos dias 8-14

OU

terapia tripla

» **omeprazol**: 20 mg por via oral duas vezes ao dia por 10-14 dias

--E--

» **amoxicilina**: 1000 mg por via oral duas vezes ao dia por 10-14 dias

-ou-

» **metronidazol**: 500 mg por via oral três vezes ao dia por 10-14 dias

Agudo

Recomendado para pacientes alérgicos à penicilina.

--E--

» **claritromicina**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia por 10-14 dias

Opções secundárias

terapia de resgate

» **omeprazol**: 20 mg por via oral duas vezes ao dia por 10-14 dias

--E--

» **amoxicilina**: 1000 mg por via oral duas vezes ao dia por 10-14 dias

-ou-

» **metronidazol**: 500 mg por via oral três vezes ao dia por 10-14 dias
Recomendado para pacientes alérgicos à penicilina.

--E--

» **levofloxacino**: 500 mg por via oral uma vez ao dia por 10-14 dias

OU

terapia de resgate

» **omeprazol**: 40 mg por via oral duas vezes ao dia por 14 dias

-e-

» **amoxicilina**: 1000 mg por via oral duas vezes ao dia por 14 dias

-e-

» **levofloxacino**: 500 mg por via oral uma vez ao dia por 14 dias

-e-

» **bismutato tripotássio dicitrato**: 240 mg por via oral duas vezes ao dia por 14 dias

OU

terapia de resgate

» **omeprazol**: 20 mg por via oral duas vezes ao dia por 14 dias

-e-

» **rifabutina**: 150 mg por via oral duas vezes ao dia por 14 dias

-e-

» **amoxicilina**: 1000 mg por via oral duas vezes ao dia por 14 dias

» Os esquemas iniciais mais eficazes com taxas de cura >90% incluem esquemas de terapia quádrupla e sequencial. Esses esquemas são administrados por 10-14 dias.[130] [131] [132] Para pacientes alérgicos à penicilina,

Agudo

o metronidazol pode ser substituído por amoxicilina.

» No momento, o sucesso do tratamento com terapia tripla é <80% e isso está relacionado a um aumento na prevalência de resistência à claritromicina e à baixa adesão ao tratamento. A terapia tripla com agentes diferentes também é recomendada como terapia de resgate depois de 2 falhas prévias na erradicação.[138]

» O uso prévio de claritromicina, fluoroquinolonas ou rifabutina geralmente resulta em resistência do H pylori, enquanto a resistência a amoxicilina e tetraciclina raramente se desenvolve.

» O sucesso do tratamento deve ser confirmado, geralmente usando um teste não invasivo como teste respiratório da ureia ou teste do antígeno fecal.[131]

■ com deficiência de cobalamina

mais

vitamina B12 parenteral

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **cianocobalamina**: 1000 microgramas por via intramuscular uma vez ao dia por 1 semana, seguidos por 1000 microgramas uma vez por semana por 4 semanas, seguidos por 1000 microgramas uma vez ao mês pelo resto da vida do paciente

» A deficiência de cobalamina pode ser tratada com cianocobalamina (vitamina B12) parenteral (isto é, intramuscular).

■ com deficiência de ferro

mais

terapia de reposição de ferro + ácido ascórbico

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **sulfato ferroso**: 325 mg por via oral três vezes ao dia

-ou-

» **fumarato ferroso**: 325 mg por via oral três vezes ao dia

-ou-

» **gliconato ferroso**: 325 mg por via oral três vezes ao dia

--E--

» **ácido ascórbico**: 250 mg por via oral uma vez ao dia

Agudo

Opções secundárias

» **complexo de gluconato férrico de sódio**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **ferrodextrana**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **sacarose de ferro**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **ferromoxitol**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **carboximaltose férrica**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Ferro por via oral, juntamente com ácido ascórbico, é usado para tratar a deficiência de ferro decorrente da acloridria. Substâncias redutoras, como o ácido ascórbico, promovem a conversão de Fe³⁺ em Fe²⁺ melhorando, assim, a solubilidade e a absorção.

» O ferro parenteral pode ser administrado por via intramuscular, mas preferencialmente por via intravenosa.[139] [140]

» O déficit de ferro é calculado com base no fato de que 1 g de hemoglobina contém 3.3 mg de ferro elementar.

■ **com deficiência de cálcio**

mais

cálcio + vitamina D

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **carbonato de cálcio**: 1000-1500 mg por via oral uma vez ao dia
Dose expressa em termos de cálcio elementar.

-e-

» **ergocalciferol**: 800 unidades por via oral uma vez ao dia

Agudo

» Não há recomendação específica quanto à prevenção ou ao tratamento da deficiência de cálcio em pacientes com acloridria, mas, com base nas recomendações para reduzir o risco de fratura em idosos, seria razoável administrar a dose usada para esta indicação com uma meta de concentração sérica de 25-hidroxivitamina D de >50 nanomoles/L (>20 nanogramas/mL).

» A deficiência de vitamina D e cálcio pode ser monitorada pela 25-hidroxivitamina D sérica periódica, bem como pelo exame de densiometria óssea.[141] [142] [143]

Recomendações

Monitoramento

Embora a acloridria decorrente da gastrite atrófica e/ou gastrite autoimune esteja associada a um leve aumento do risco de adenocarcinoma gástrico e de tumores carcinoides, nenhum monitoramento de vigilância específico é recomendado.[24] [42] [124] [144] [145] [149] No entanto, o médico deve ter um baixo índice de suspeita de tumor, e mesmo sintomas e sinais mínimos justificam uma endoscopia alta. Do mesmo modo, nenhum teste de acompanhamento é necessário, mas pode-se argumentar que o hemograma completo deve ser monitorado periodicamente, talvez anualmente, para o diagnóstico precoce de anemia decorrente da deficiência de ferro e/ou cobalamina. A deficiência de vitamina D e cálcio pode ser monitorada pela 25-hidroxivitamina D sérica periódica, bem como pelo exame de densitometria óssea. Testes da tireoide podem ser solicitados.[150]

Instruções ao paciente

A redução da secreção de ácido pode prejudicar a absorção de alguns medicamentos (por exemplo, levotiroxina, delavirdina, atazanavir, cetoconazol, itraconazol, cefpodoxima, enoxacina e dipiridamol).[45] [46] [47] [48] [137] Uma dose maior para atingir a eficácia pode ser necessária.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
infecção entérica	curto prazo	baixa
O ácido gástrico protege contra infecções entéricas, e foi relatado que pacientes aclorídricos são mais propensos à infecção por <i>Clostridium difficile</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> e, possivelmente, peritonite bacteriana espontânea.[17] [18] [112]		
deficiência de cobalamina (vitamina B12)	longo prazo	média
A perda do fator intrínseco (FI) como resultado da gastrite atrófica, dos anticorpos anticélulas parietais e/ou dos anticorpos antifator intrínseco resulta em má absorção da cobalamina alimentar.[25] [27] [28] [34] [35] [36] [37] [78] [79] A deficiência de cobalamina, que leva muitos anos para se desenvolver devido a grandes reservas corporais, pode ser rastreada pelo monitoramento do hemograma completo, bem como dos níveis da cobalamina sérica. A medição da concentração sérica de ácido metilmalônico, um intermediário metabólico, pode ser mais sensível para o diagnóstico que os níveis séricos da vitamina. O ácido metilmalônico é elevado na deficiência de cobalamina devido à diminuição da taxa do metabolismo. A cobalamina parenteral previne e trata a deficiência.		
osteoporose ou fratura óssea	longo prazo	baixa
Em diversos estudos retrospectivos de base populacional, mas não em todos, o uso de inibidores da bomba de prótons em longo prazo foi associado a aumento do risco de fraturas do quadril em idosos, embora o risco absoluto seja muito baixo.[146] A cobalamina é essencial para o desenvolvimento ósseo, e estudos in vitro mostraram que a deficiência de cobalamina está associada à disfunção de osteoblastos.[147] Além disso, foi postulado que a diminuição da secreção de ácido pode interferir na absorção de cálcio, embora isso seja controverso.[11] [12] [13] [122] [148]		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
adenocarcinoma gástrico	longo prazo	baixa
Associado à metaplasia intestinal e apresenta um aumento do risco em 3 vezes para adenocarcinoma. [25]		
tumor carcinoide gástrico	longo prazo	baixa
<p>Níveis elevados de gastrina, agindo via receptores da colecistoquinina-2 (CCK-2) nas células semelhantes às células enterocromafins (ECL) gástricas, induzem essas células a se tornarem hiperplásicas e algumas, após muitos anos, tornam-se displásicas e transformam-se em tumores carcinoides.[1] [42]</p> <p>Entre 70% e 80% dos tumores carcinoides gástricos surgem em pacientes com gastrite atrófica, principalmente naqueles com anemia perniciosa. Considera-se que as células ECL, sob estimulação da gastrina, evoluem para hiperplasia, displasia e, por fim, neoplasia. Esses tumores carcinoides geralmente são pequenos, polipoides, multicêntricos e bem diferenciados.[42] Embora geralmente assintomáticos, os carcinoides gástricos podem, raramente, apresentar dor abdominal e sangramento.</p>		
deficiência de ferro	variável	média
O ácido facilita a absorção de ferro alimentar liberando ferro hemínico de sua apoproteína e convertendo o ferro não hemínico, que está em grande parte na forma de hidróxido férrico (Fe ³⁺), para a forma ferrosa mais facilmente absorvida (Fe ²⁺). [68] [69] A anemia ferropriva pode ser rastreada pelo monitoramento do hemograma completo, bem como dos níveis de ferro sérico. A administração de ferro por via oral em combinação com ácido ascórbico (vitamina C) pode prevenir e tratar esta complicação.		

Prognóstico

O prognóstico é excelente, embora exista um leve aumento do risco de desenvolvimento de adenocarcinoma de estômago e de tumor carcinoide gástrico.[\[24\]](#) [\[42\]](#) [\[124\]](#) [\[144\]](#) [\[145\]](#)

Diretrizes de tratamento

Europa

Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV/Florence consensus report

Publicado por: European Helicobacter Study Group

Última publicação em:
2012

América do Norte

Treatment of *Helicobacter pylori* infection

Publicado por: American College of Gastroenterology

Última publicação em:
2017

Recursos online

1. [SEER-Medicare Linked Database](#) (*external link*)
-

Artigos principais

- Schubert ML, Peura DA. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology*. 2008;134:1842-1860.
- El-Zimaity H. Gastritis and gastric atrophy. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008;24:682-686.
- Sepulveda AR, Patil M. Practical approach to the pathologic diagnosis of gastritis. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132:1586-1593.
- Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2047-2056.
- Weck MN, Stegmaier C, Rothenbacher D, et al. Epidemiology of chronic atrophic gastritis: population-based study among 9444 older adults from Germany. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:879-887.
- Busuttil RA, Boussioutas A. Intestinal metaplasia: a premalignant lesion involved in gastric carcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:193-201.
- D'Elia MM, Bergman MP, Azzurri A, et al. H⁺,K⁺-ATPase (proton-pump) is the target autoantigen of TH1-type cytotoxic T cells in autoimmune gastritis. *Gastroenterology*. 2001;120:377-386.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al; European Helicobacter Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61:646-664.
[Texto completo](#)

Referências

1. Schubert ML, Peura DA. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology*. 2008;134:1842-1860.
2. Brand SJ, Stone D. Reciprocal regulation of antral gastrin and somatostatin gene expression by omeprazole-induced achlorhydria. *J Clin Invest*. 1988;82:1059-1066. [Texto completo](#)
3. Wu SV, Giraud A, Mogard M, et al. Effects of inhibition of gastric secretion on antral gastrin and somatostatin gene expression in rats. *Am J Physiol*. 1990;258:G788-G793.
4. Manela FD, Ren J, Gao J, et al. Calcitonin gene-related peptide modulates acid-mediated regulation of somatostatin and gastrin release from rat antrum. *Gastroenterology*. 1995;109:701-706.
5. El-Zimaity H. Gastritis and gastric atrophy. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008;24:682-686.
6. Sepulveda AR, Patil M. Practical approach to the pathologic diagnosis of gastritis. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132:1586-1593.
7. Rugge M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis. *Hum Pathol*. 2005;36:228-233.

8. Rugge M, Correa P, Di Mario F, et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis*. 2008;40:650-658.
9. Betesh AL, Santa Ana CA, Cole JA, et al. Is achlorhydria a cause of iron deficiency anemia? *Am J Clin Nutr*. 2015;102:9-19. [Texto completo](#)
10. Howard TA, Misra DN, Grove M, et al. Human gastric intrinsic factor expression is not restricted to parietal cells. *J Anat*. 1996;189:303-313. [Texto completo](#)
11. Richards JB, Goltzman D. Proton-pump inhibitors: balancing the benefits and potential fracture risks. *CMAJ*. 2008;179:306-307. [Texto completo](#)
12. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al. Long-term proton-pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*. 2006 Dec 27;296(24):2947-53.
13. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, et al. Use of proton-pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ*. 2008;179:319-326. [Texto completo](#)
14. Friis-Hansen L. Achlorhydria is associated with gastric microbial overgrowth and development of cancer: lessons learned from the gastrin knockout mouse. *Scand J Clin Lab Invest*. 2006;66:607-621.
15. Pohl D, Fox M, Fried M, et al. Do we need gastric acid? *Digestion*. 2008;77:184-197.
16. Williams C, McColl KE. Review article: proton-pump inhibitors and bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:3-10.
17. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2047-2056.
18. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, et al. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA*. 2005;294:2989-2995.
19. Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, et al. Use of proton-pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2007;167:950-955.
20. Sarkar M, Hennessy S, Yang YX. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med*. 2008;149:391-398.
21. Weck MN, Stegmaier C, Rothenbacher D, et al. Epidemiology of chronic atrophic gastritis: population-based study among 9444 older adults from Germany. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:879-887.
22. Bhutto A, Morley JE. The clinical significance of gastrointestinal changes with aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11:651-660.
23. Webb PM, Hengels KJ, Moller H, et al. The epidemiology of lower serum pepsinogen A levels and an international association with gastric cancer rates. EUROGAST Study Group. *Gastroenterology*. 1994;107:1335-1344.

24. Busuttill RA, Boussioutas A. Intestinal metaplasia: a premalignant lesion involved in gastric carcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:193-201.
25. Carmel R. Prevalence of undiagnosed pernicious anemia in the elderly. *Arch Intern Med*. 1996;156:1097-1100.
26. Zhang Y, Weck MN, Schöttker B, et al. Gastric parietal cell antibodies, *Helicobacter pylori* infection, and chronic atrophic gastritis: evidence from a large population-based study in Germany. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22:821-826. [Texto completo](#)
27. Toh BH, Alderuccio F. Pernicious anemia. *Autoimmunity*. 2004;37:357-361.
28. Davidson RJ, Atrah HI, Sewell HF. Longitudinal study of circulating gastric antibodies in pernicious anaemia. *J Clin Pathol*. 1989;42:1092-1095. [Texto completo](#)
29. Lombardo L, Leto R, Molinaro G, et al. Prevalence of atrophic gastritis in dyspeptic patients in Piedmont. A survey using the GastroPanel test. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48:1327-1332.
30. Kuipers EJ, Pérez-Pérez GI, Meuwissen SG, et al. *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis: importance of the *cagA* status. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87:1777-1780.
31. Adamu MA, Weck MN, Gao L, et al. Incidence of chronic atrophic gastritis: systematic review and meta-analysis of follow-up studies. *Eur J Epidemiol*. 2010;25:439-448.
32. Song H, Held M, Sandin S, et al. Increase in the prevalence of atrophic gastritis among adults age 35 to 44 years old in northern Sweden between 1990 and 2009. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:1592-1600.
33. Venerito M, Varbanova M, Röhl FW, et al. Oxyntic gastric atrophy in *Helicobacter pylori* gastritis is distinct from autoimmune gastritis. *J Clin Pathol*. 2016;69:677-685.
34. Argent RH, Thomas RJ, Aviles-Jimenez F, et al. Toxigenic *Helicobacter pylori* infection precedes gastric hypochlorhydria in cancer relatives, and *H pylori* virulence evolves in these families. *Clin Cancer Res*. 2008;14:2227-2235.
35. Lewerin C, Jacobsson S, Lindstedt G, et al. Serum biomarkers for atrophic gastritis and antibodies against *Helicobacter pylori* in the elderly: implications for vitamin B12, folic acid, and iron status and response to oral vitamin therapy. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(9):1050-6.
36. D'Elios MM, Bergman MP, Azzurri A, et al. H⁺,K⁺-ATPase (proton-pump) is the target autoantigen of TH1-type cytotoxic T cells in autoimmune gastritis. *Gastroenterology*. 2001;120:377-386.
37. Claeys D, Faller G, Appelmelk BJ, et al. The gastric H⁺,K⁺-ATPase is a major autoantigen in chronic *Helicobacter pylori* gastritis with body mucosa atrophy. *Gastroenterology*. 1998;114:340-347.
38. Miner P Jr, Katz PO, Chen Y, et al. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:2616-2620.

39. Shi S, Klotz U. Proton-pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:935-951.
40. Fellenius E, Berglindh T, Sachs G. Substituted benzimidazoles inhibit gastric acid secretion by blocking (H+K+)ATPase. *Nature*. 1981;290:159-161.
41. Murphy G, Dawsey SM, Engels EA, et al. Cancer risk after pernicious anemia in the US elderly population. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:2282-2289.
42. Hou W, Schubert ML. Treatment of gastric carcinoids. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2007;10:123-133.
43. Lahner E, Bordi C, Cattaruzza MS, et al. Long-term follow-up in atrophic body gastritis patients: atrophy and intestinal metaplasia are persistent lesions irrespective of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:471-481.
44. Vannella L, Lahner E, Osborn J, et al. Risk factors for progression to gastric neoplastic lesions in patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:1042-1050.
45. Lahner E, Annibale B, Delle Fave G. Systemic review: *Helicobacter pylori* infection and impaired drug absorption. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:379-386.
46. Lahner E, Annibale B, Delle Fave G. Systemic review: impaired drug absorption related to the co-administration of antisecretory therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;28:1219-1229.
47. Oosterhuis B, Jonkman JH, Andersson T, et al. Minor effect of multiple dose omeprazole on the pharmacokinetics of digoxin after a single oral dose. *Br J Clin Pharmacol*. 1991;32:569-572.
48. Soons PA, van den Berg G, Danhof M, et al. Influence of single- and multiple-dose omeprazole treatment on nifedipine pharmacokinetics and effects in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;42:319-324.
49. Graham DY, Alpert LC, Smith JL, et al. Iatrogenic *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am J Gastroenterol*. 1988;83:192-199.
50. Saha A, Hammond CE, Trojanowska M, et al. *Helicobacter pylori*-induced H,K-ATPase alpha-subunit gene repression is mediated by NF-kappaB p50 homodimer promoter binding. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;294:G795-G807.
51. Kobayashi H, Kamiya S, Suzuki T, et al. The effect of *Helicobacter pylori* on gastric acid secretion by isolated parietal cells from a guinea pig: association with production of vacuolating toxin by *H pylori*. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31:428-433.
52. Beales IL, Calam J. Inhibition of carbachol stimulated acid secretion by interleukin 1beta in rabbit parietal cells requires protein kinase C. *Gut*. 2001;48:782-789.
53. Liaskos C, Norman GL, Moulas A, et al. Prevalence of gastric parietal cell antibodies and intrinsic factor antibodies in primary biliary cirrhosis. *Clin Chim Acta*. 2010;411:411-415.

54. Kasperlik-Zaluska AA, Czarnocka B, Czech W, et al. Secondary adrenal insufficiency associated with autoimmune disorders: a report of twenty-five cases. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;49:779-783.
55. De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF. Autoimmune gastritis in type 1 diabetes: a clinically oriented review. *Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:363-371.
56. Chan JC, Liu HS, Kho BC, et al. Pattern of thyroid autoimmunity in Chinese patients with pernicious anemia. *Am J Med Sci*. 2009;337:432-437.
57. Checchi S, Montanaro A, Ciuoli C, et al. Prevalence of parietal cell antibodies in a large cohort of patients with autoimmune thyroiditis. *Thyroid*. 2010;20:1385-1389.
58. Toh BH. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis. *Autoimmun Rev*. 2014;13:459-462.
59. Venerito M, Radünz M, Reschke K, et al. Autoimmune gastritis in autoimmune thyroid disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:686-693.
60. Annibale B, Lahner E, Santucci A, et al. CagA and VacA are immunoblot markers of past *Helicobacter pylori* infection in atrophic body gastritis. *Helicobacter*. 2007;12:23-30.
61. Green LK, Graham DY. Gastritis in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am*. 1990;19:273-292.
62. Karnes WE Jr, Samloff IM, Siurala M, et al. Positive serum antibody and negative tissue staining for *Helicobacter pylori* in subjects with atrophic body gastritis. *Gastroenterology*. 1991;101:167-174.
63. Cover TL, Blaser MJ. *Helicobacter* in health and disease. *Gastroenterology*. 2009;136:1863-1873.
64. Woo JS, el-Zimaity HM, Genta RM, et al. The best gastric site for obtaining a positive rapid urease test. *Helicobacter*. 1996;1:256-259.
65. Vilaichone RK, Mahachai V, Graham DY. *Helicobacter pylori* diagnosis and treatment. *Gastroenterol Clin North Am*. 2006;35:229-247.
66. Kokkola A, Sjöblom SM, Haapiainen R, et al. The risk of gastric carcinoma and carcinoid tumours in patients with pernicious anaemia. A prospective follow-up study. *Scand J Gastroenterol*. 1998;33:88-92.
67. Eshmuratov A, Nah JC, Kim N, et al. The correlation of endoscopic and histological diagnosis of gastric atrophy. *Dig Dis Sci*. 2010;55:1364-1375.
68. Hutchinson C, Geissler CA, Powell JJ, et al. Proton-pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary hemochromatosis. *Gut*. 2007;56:1291-1295.
69. Sharma VR, Brannon MA, Carlsson EA. Effect of omeprazole on oral iron replacement in patients with iron deficiency anemia. *South Med J*. 2004;97:887-889.
70. Annibale B, Capurso G, Chistolini A, et al. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. *Am J Med*. 2001;111:439-445.

71. Hershko C, Skikne B. Pathogenesis and management of iron deficiency anemia: emerging role of celiac disease, helicobacter pylori, and autoimmune gastritis. *Semin Hematol.* 2009;46:339-350.
72. Schubert ML, Edwards NF, Makhlof GM. Regulation of gastric somatostatin secretion in the mouse by luminal acid: a local feedback mechanism. *Gastroenterology.* 1988;94:317-322.
73. Zaki M, Harrington L, McCuen R, et al. Somatostatin receptor subtype 2 mediates inhibition of gastrin and histamine secretion from human, dog, and rat antrum. *Gastroenterology.* 1996;111:919-924.
74. Martinez V, Curi AP, Torkian B, et al. High basal gastric acid secretion in somatostatin receptor subtype 2 knockout mice. *Gastroenterology.* 1998;114:1125-1132.
75. Klinkenberg-Knol EC, Festen HP, Jansen JB, et al. Long-term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis: efficacy and safety. *Ann Intern Med.* 1994;121:161-167.
76. McCloy RF, Arnold R, Bardhan KD, et al. Pathophysiological effects of long-term acid suppression in man. *Dig Dis Sci.* 1995;40:96S-120S.
77. Hung PD, Schubert ML, Mihas AA. Zollinger-Ellison syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2003 Apr;6(2):163-70.
78. Scott JM. Folate and vitamin B12. *Proc Nutri Soc.* 1999;58:441-448.
79. Den Elzen WP, Groeneveld Y, De Ruijter W, et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:491-497.
80. Lahner E, Annibale B. Pernicious anemia: new insights from a gastroenterological point of view. *World J Gastroenterol.* 2009;15:5121-5128. [Texto completo](#)
81. Hershko C, Ronson A, Souroujon M, et al. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. *Blood.* 2006;107:1673-1679. [Texto completo](#)
82. Lahner E, Norman GL, Severi C, et al. Reassessment of intrinsic factor and parietal cell autoantibodies in atrophic gastritis with respect to cobalamin deficiency. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2071-2079.
83. Oh DS, Wang HS, Ohning GV, et al. Validation of a new endoscopic technique to assess acid output in Zollinger-Ellison Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1467-1473.
84. Moore EW, Scarlata RW. The determination of gastric acidity by the glass electrode. *Gastroenterology.* 1965;49:178-188.
85. Al-Omari FA, Matalka II, Al-Jarrah MA, et al. An intelligent decision support system for quantitative assessment of gastric atrophy. *J Clin Pathol.* 2011;64:330-337.
86. Bettington M, Brown I. Autoimmune gastritis: novel clues to histological diagnosis. *Pathology.* 2013;45:145-149.

87. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al; European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection - the Maastricht IV/Florence Consensus Report. Gut. 2012;61:646-664. [Texto completo](#)
88. Elitsur Y, Tolia V, Gilger MA, et al. Urea breath test in children: the United States prospective, multicenter study. Helicobacter. 2009;14:134-140.
89. Shimoyama T, Oyama T, Matsuzaka M, et al. Comparison of a stool antigen test and serology for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in mass survey. Helicobacter. 2009;14:87-90.
90. Granstrom M, Lehours P, Bengtsson C, et al. Diagnosis of Helicobacter pylori. Helicobacter. 2008;13:7-12.
91. Stenstrom B, Mendis A, Marshall B. Helicobacter pylori - the latest in diagnosis and treatment. Aus Fam Physician. 2008;37:608-612.
92. Calvet X, Ramírez Lázaro MJ, Lehours P, et al. Diagnosis and epidemiology of Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2013;18(suppl 1):5-11. [Texto completo](#)
93. Kanna S, Maradey-Romero C, Fass R. Diagnostic tests for Helicobacter pylori. Gastroenterol Endosc News. 2013;11(Special edition):51-58. [Texto completo](#)
94. Ferreira RM, Machado JC, Letley D, et al. A novel method for genotyping the Helicobacter pylori vacA intermediate region directly in gastric biopsy specimens. J Clin Microbiol. 2012;50:3983-3989. [Texto completo](#)
95. Chen T, Meng X, Zhang H, et al. Comparing multiplex PCR and rapid urease test in the detection of H. pylori in patients on proton pump inhibitors. Gastroenterol Res Pract. 2012;2012:898276. [Texto completo](#)
96. Tajbakhsh S, Samarbaft-Zadeh AR, Moosavian M. Comparison of fluorescent in situ hybridization and histological method for the diagnosis of Helicobacter pylori in gastric biopsy samples. Med Sci Monit. 2008;14:BR183-BR187.
97. Cerqueira L, Fernandes RM, Ferreira RM, et al. Validation of a fluorescence in situ hybridization method using peptide nucleic acid probes for detection of Helicobacter pylori clarithromycin resistance in gastric biopsy specimens. J Clin Microbiol. 2013;51:1887-1893. [Texto completo](#)
98. Richter C, Tanaka T, Yada RY. Mechanism of activation of the gastric aspartic proteinases: pepsinogen, progastricsin and prochymosin. Biochem J. 1998;355:481-490. [Texto completo](#)
99. Etherington DJ, Taylor WH. Nomenclature of the pepsins. Nature. 1967;216:279-280.
100. Miki K, Urita Y. Using serum pepsinogens wisely in a clinical practice. J Dig Dis. 2007;8:8-14.
101. Sipponen P, Ranta P, Helske T, et al. Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen I in atrophic gastritis: an observational case-control study. Scand J Gastroenterol. 2002;37:785-791.

102. Vaananen H, Vauhkonen M, Helske T, et al. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test: correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:885-891.
103. Leja M, Kupcinskas L, Funka K, et al. The validity of a biomarker method for indirect detection of gastric mucosal atrophy versus standard histopathology. *Dig Dis Sci*. 2009;54:2377-2384.
104. Antico A, Tampoia M, Villalta D, et al. Clinical usefulness of the serological gastric biopsy for the diagnosis of chronic autoimmune gastritis. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:520970. [Texto completo](#)
105. Agreus L, Kuipers EJ, Kupcinskas L, et al. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47:136-147. [Texto completo](#)
106. McNicholl AG, Forné M, Barrio J, et al. Accuracy of GastroPanel for the diagnosis of atrophic gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26:941-948. [Texto completo](#)
107. Kawashima J, Ohno S, Sakurada T, et al. Circulating acylated ghrelin level decreases in accordance with the extent of atrophic gastritis. *J Gastroenterol*. 2009;44:1046-1054.
108. Takiguchi S, Adachi S, Yamamoto K, et al. Mapping analysis of ghrelin producing cells in the human stomach associated with chronic gastritis and early cancers. *Dig Dis Sci*. 2012;57:1238-1246.
109. Kumar V. Pernicious anemia. *MLO Med Lab Obs*. 2007;39:28, 30-31.
110. Scalabrino G. Cobalamin (vitamin B12) in subacute combined degeneration and beyond: traditional interpretations and novel theories. *Exp Neurol*. 2005;192:463-479.
111. Holt PR. Intestinal malabsorption in the elderly. *Dig Dis*. 2007;25:144-150.
112. Goel GA, Deshpande A, Lopez R, et al. Increased rate of spontaneous bacterial peritonitis among cirrhotic patients receiving pharmacologic acid suppression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:422-427. [Texto completo](#)
113. Zucker DK, Livingston RL, Nakra R, et al. B12 deficiency and psychiatric disorders: case report and literature review. *Biol Psychiatry*. 1981;16:197-205.
114. Graells J, Ojeda RM, Muniesa C, et al. Glossitis with linear lesions: an early sign of vitamin B12 deficiency. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:498-500.
115. Kumar G, Vaidyanathan L, Stead LG. Images in emergency medicine: koilonychia, or spoon-shaped nails, is generally associated with iron-deficiency anemia. *Ann Emerg Med*. 2007;49:243,250.
116. Mannath J, Ragunath K. Narrow band imaging and high resolution endoscopy with magnification could be useful in identifying gastric atrophy. *Dig Dis Sci*. 2010;55:1799-1800.
117. Klein K. Gastric secretory testing. In: Drossman DA, ed. *Manual of gastroenterologic procedures*. 2nd ed. New York, NY: Raven Press; 1987.

118. Xu D, Fyfe JC. Cubilin expression and posttranslational modification in the canine gastrointestinal tract. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2000;279:G748-G756.
119. Moestrup SK. New insights into carrier binding and epithelial uptake of the erythropoietic nutrients cobalamin and folate. *Curr Opin Hematol*. 2006;13:119-123.
120. Ozturk E, Yesilova Z, Ilgan S, et al. Performance of acidified (14)C-urea capsule breath test during pantoprazole and ranitidine treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:1248-1251.
121. Ou Z, Xiong L, Li DY, et al. Evaluation of a new fluorescence quantitative PCR test for diagnosing *Helicobacter pylori* infection in children. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:7. [Texto completo](#)
122. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, et al. Effects of proton-pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med*. 2005;118:778-781.
123. ASGE Standards of Practice Committee, Evans JA, Chandrasekhara V, et al. The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant conditions of the stomach. *Gastrointest Endosc*. 2015;82:1-8.
124. Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:570-580.
125. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2012;44:74-94. [Texto completo](#)
126. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64:1353-1367. [Texto completo](#)
127. Toyokawa T, Suwaki K, Miyake Y, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection improved gastric mucosal atrophy and prevented progression of intestinal metaplasia, especially in the elderly population: a long-term prospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:544-547.
128. De Vries AC, Kuipers EJ, Rauws EA. *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer: when is the horse out of the barn? *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1342-1345.
129. Shiota S, Reddy R, Alsarraj A, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* among male United States veterans. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:1616-1624.
130. Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* infection - management from a European perspective. *Dig Dis*. 2014;32:275-280.
131. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:177-186.e3. [Texto completo](#)
132. Liang X, Xu X, Zheng Q, et al. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* infections in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:802-807.e1. [Texto completo](#)

133. Vakil N. H. pylori treatment: new wine in old bottles? *Am J Gastroenterol.* 2009;104:26-30.
134. Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology.* 2007;133:985-1001.
135. Graham DY, Rimbara E. Understanding and appreciating sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45:309-313.
136. Hsu PI, Wu DC, Wu JY, et al. Modified sequential *Helicobacter pylori* therapy: proton pump inhibitor and amoxicillin for 14 days with clarithromycin and metronidazole added as a quadruple (hybrid) therapy for the final 7 days. *Helicobacter.* 2011;16:139-145.
137. Checchi S, Montanaro A, Pasqui L, et al. L-thyroxine requirement in patients with autoimmune hypothyroidism and parietal cell antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:465-469.
138. Gisbert JP, Romano M, Gravina AG, et al. *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:768-775.
139. Fishbane S, Ungureanu VD, Maeska JK, et al. The safety of intravenous iron dextran in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1996;28:529-534.
140. Faich G, Strobos J. Sodium ferric gluconate complex in sucrose: safer intravenous iron therapy than iron dextrans. *Am J Kidney Dis.* 1999;33:464-470.
141. Cauley JA, Lacroix AZ, Wu L, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Ann Intern Med.* 2008;149:242-250.
142. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med.* 1997;337:670-676.
143. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet.* 2007;370:657-666.
144. Lochhead P, El-Omar EM. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21:281-297.
145. Sjöblom SM, Sipponen P, Järvinen H. Gastroscopic follow up of pernicious anaemia patients. *Gut.* 1993;34:28-32.
146. Merriman NA, Putt ME, Metz DC, et al. Hip fracture risk in patients with a diagnosis of pernicious anemia. *Gastroenterology.* 2010;138:1330-1337. [Texto completo](#)
147. Kim GS, Kim CH, Park JY, et al. Effects of vitamin B12 on cell proliferation and cellular alkaline phosphatase activity in human bone marrow stromal osteoprogenitor cells and UMR106 osteoblastic cells. *Metabolism.* 1996;45:1443-1446.

148. Wright MJ, Sullivan RR, Gaffney-Stomberg E, et al. Inhibiting gastric acid production does not affect intestinal calcium absorption in young, healthy individuals: a randomized, crossover, controlled clinical trial. *J Bone Miner Res*. 2010;25:2205-2211.
149. Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *N Engl J Med*. 1997;337:1441-1448.
150. Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, et al. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012;5:219-232. [Texto completo](#)

Imagens

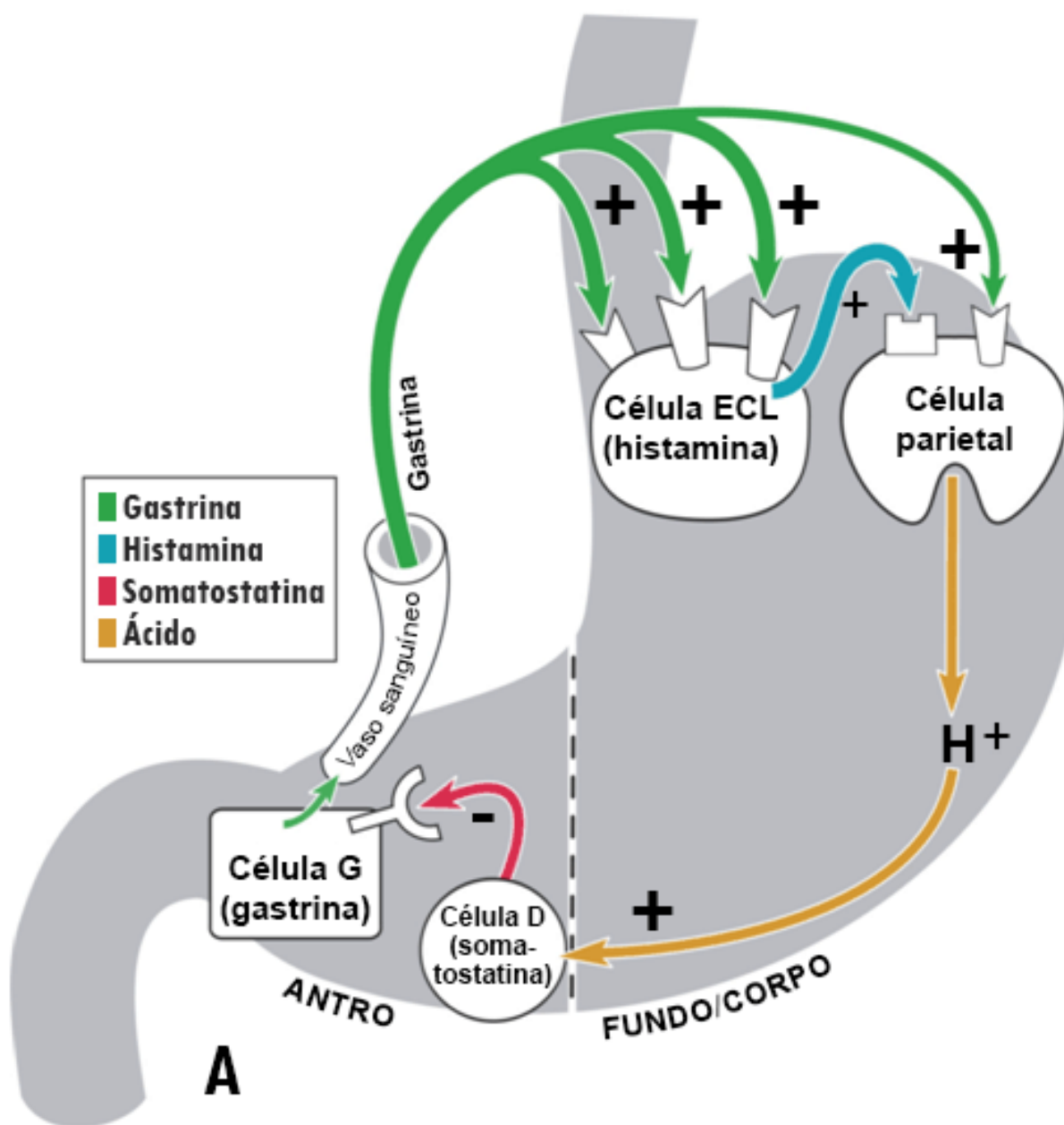


Figura 1: Modelo ilustrativo da regulação fisiológica da secreção de ácido gástrico pela gastrina, histamina, somatostatina e ácido luminal

Do acervo do Professor Mitchell L. Schubert, com o agradecimento de Mary Beatty-Brooks (ilustradora médica)

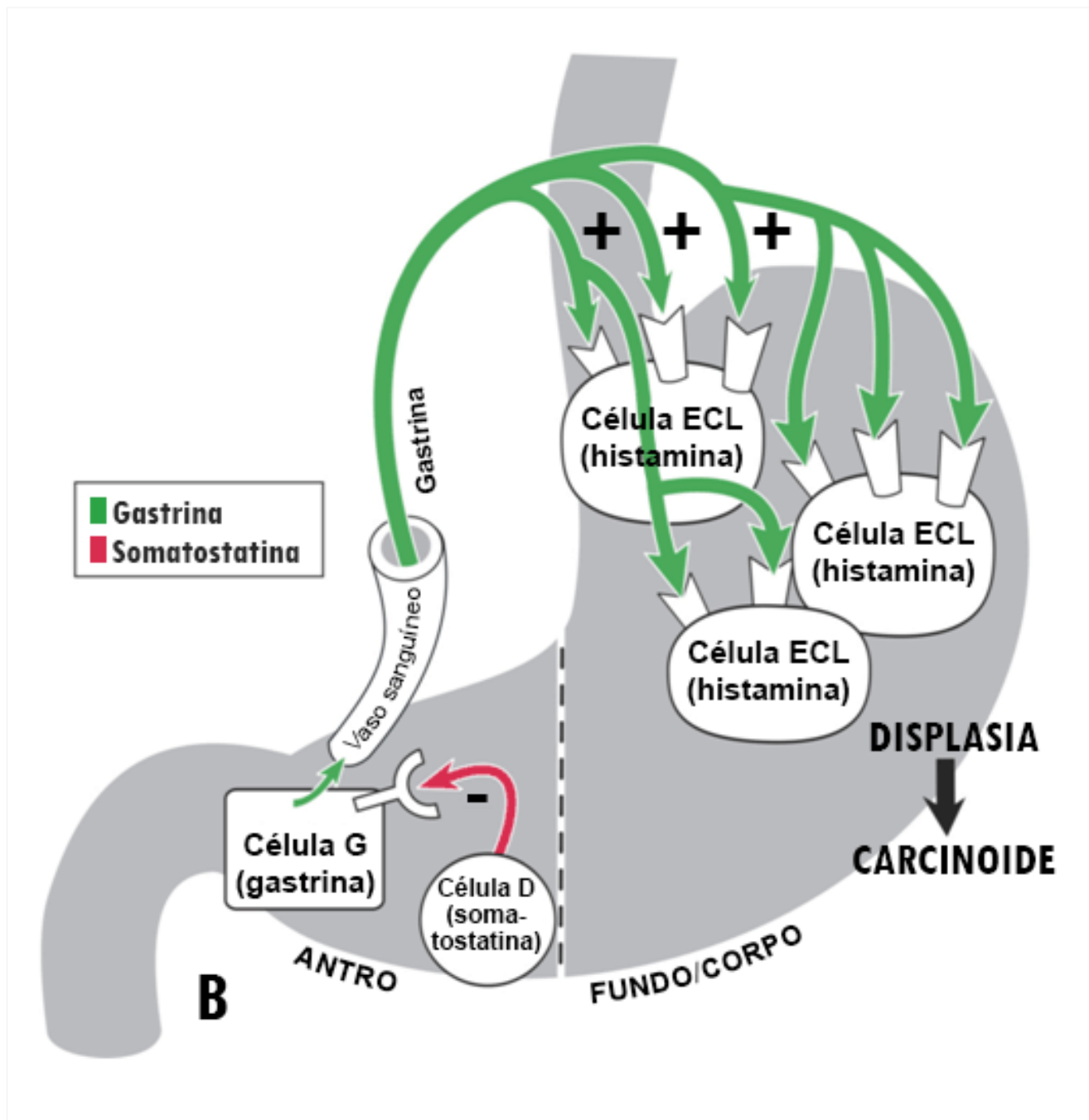


Figura 2: Modelo ilustrativo da fisiopatologia da acloridria e do desenvolvimento de tumores carcinoides gástricos

Do acervo do Professor Mitchell L. Schubert, com o agradecimento de Mary Beatty-Brooks (ilustradora médica)

Classificação dos tumores carcinoides gástricos			
	Tipo I	Tipo II	Tipo III
Porcentagem	70%-80%	5%-10%	15%-20%
Idade	50-60 anos	50-60 anos	50-60 anos
Homens:mulheres	Homens < mulheres	Homens = mulheres	Homens > mulheres
Tipo de célula	Célula semelhante à célula enterocromafim	Célula semelhante à célula enterocromafim	Célula semelhante à célula enterocromafim e/ou célula enterocromafim
Local	Fundo/corpo	Fundo/corpo	Fundo/corpo ou antro
Associação	Gastrite atrófica crônica Anemia perniciosa	Síndrome da neoplasia endócrina múltipla tipo 1 Síndrome de Zollinger-Ellison	Esporádica
Mucosa	Atrofia	Hipertrofia	Normal
Gastrina	Aumentada	Aumentada	Normal
Número	Múltiplos	Múltiplos	Solitário
Tamanho	< 1-2 cm	< 1-2 cm	> 2 cm
Metástase	< 5%	7%-10%	>50%

Figura 3: Classificação dos tumores carcinoides gástricos

Hou W, Schubert, ML. Treatment of gastric carcinoids. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2007;10:123-133. Usado com permissão do Current Medicine Group LLC

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Mar 21, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Mitchell L. Schubert, MD

Professor of Medicine and Physiology

Virginia Commonwealth University Health System, Chief of Gastroenterology, McGuire VAMC, Richmond, VA

DIVULGAÇÕES: MLS is an author of several studies referenced in this monograph.

// Reconhecimentos:

Dr Mitchell L. Schubert would like to gratefully acknowledge Dr Juan Diego Baltodano, a previous contributor to this monograph. JDB declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Joseph Pisegna, MD

Professor of Medicine

David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA

DIVULGAÇÕES: JP declares that he has no competing interests.

Heinz F. Hammer, MD

Associate Professor of Gastroenterology and Internal Medicine

Medical University of Graz, Attending Gastroenterologist, University Hospitals Graz, Austria

DIVULGAÇÕES: HFH has been reimbursed by Astra Zeneca, Nycomed, and Janssen, the manufacturers of proton-pump inhibitors, for attending several conferences and speaking, and has been paid by Astra Zeneca for running educational programs.