

SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON

ADRIELY OLIVEIRA QUINTELA¹; ARTHUR MENEZES DA SILVA¹; JOSÉ NILO DE LIMA FILHO¹; GUILHERME ROLIM SANTA CRUZ¹; ANNYA COSTA ARAÚJO DE MACEDO GOES²; LARA BURLAMAQUI VERAS².

1 - Discente - Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará - Fortaleza/CE.

2 - Docente - Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará - Fortaleza/CE.

Artigo submetido em: 15/07/2024

Artigo aceito em: 09/08/2024

Conflitos de interesse: não há.

Autor Correspondente: adrielyquintela@alu.ufc.br

RESUMO

A síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) é uma endocrinopatia caracterizada pela secreção ectópica do hormônio gastrina, que normalmente é produzido pelas células G, localizadas principalmente nas camadas média e profunda da mucosa antro-pilórica e no duodeno proximal. Essa produção ectópica ocorre devido a um gastrinoma, uma neoplasia neuroendócrina que provoca uma liberação excessiva de ácido gástrico pelas células parietais, levando ao desenvolvimento de refluxo gastroesofágico e múltiplas úlceras pépticas, frequentemente no duodeno distal e no jejuno proximal. Existem duas principais causas para a hipergastrinemia secundária ao gastrinoma, a forma esporádica e a forma que está associada à Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 (NEM-1), uma condição autossômica dominante que se caracteriza por tumores em múltiplos órgãos endócrinos, especialmente nas glândulas paratireoides, pâncreas e hipófise. As manifestações clínicas da Síndrome de Zollinger-Ellison incluem esofagite, úlcera péptica e diarreia, resultantes da hipersecreção ácida. O diagnóstico da síndrome de Zollinger-Ellison é frequentemente desafiador, com um tempo médio para diagnóstico superior a cinco anos, devido à inespecificidade dos sintomas e ao mascaramento destes pelo uso de inibidores da bomba de prótons (IBP). O manejo eficaz da SZE exige uma abordagem multidisciplinar, envolvendo tanto o tratamento sintomático de suporte quanto o tratamento cirúrgico curativo, quando indicado, e o controle medicamentoso da secreção gástrica.

Palavras-chave: Síndrome de Zollinger-Ellison, Gastrinoma, Hiper-secreção, Tumores neuroendócrinos.

ABSTRACT

Zollinger-Ellison syndrome (ZES) is an endocrinopathy characterized by the ectopic secretion of the hormone gastrin, which is normally produced by G cells, located mainly in the middle and deep layers of the antropyloric mucosa and in the proximal duodenum. This ectopic production occurs due to a gastrinoma, a neuroendocrine neoplasm that causes an excessive release of gastric acid by the parietal cells, leading to the development of gastroesophageal reflux and multiple peptic ulcers, often in the distal duodenum and proximal jejunum. There are two main causes of hypergastrinemia secondary to gastrinoma, the sporadic form and the form that is associated with Multiple Endocrine Neoplasia type 1 (MEN-1), an autosomal dominant condition characterized by tumours in multiple endocrine organs, especially the parathyroid glands, pancreas and pituitary gland. The clinical manifestations of Zollinger-Ellison Syndrome include esophagitis, peptic ulcer and diarrhea, resulting from acid hypersecretion. The diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome is often challenging, with an average time to diagnosis of more than five years, due to the non-specificity of the symptoms and their masking by the use of proton pump inhibitors (PPIs). Effective management of SZE requires a multidisciplinary approach, involving both symptomatic supportive treatment and curative surgical treatment, when indicated, and drug control of gastric secretion.

Keywords: Zollinger-Ellison Syndrome, Gastrinoma, Hypersecretion, Neuroendocrine tumors.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) foi descrita pela primeira vez em 1955 pelos médicos Edwin Ellison e Robert Zollinger, que relacionaram tumores de células não produtoras de insulina do pâncreas à hipersecreção gástrica. Na época, Robert Zollinger acompanhava dois pacientes com tumores de células não beta das ilhotas de Langerhans, que produziam substâncias que estimulavam a secreção gástrica. Esses pacientes apresentavam ulcerações jejunais altas e produziam grandes quantidades de suco gástrico ⁽¹⁾.

A síndrome de Zollinger-Ellison é uma endocrinopatia caracterizada pela secreção ectópica do hormônio gastrina, que normalmente é produzido pelas células G, localizadas principalmente nas camadas média e profunda da mucosa antro-pilórica e no duodeno proximal ⁽²⁾. Na SZE, essa produção ectópica ocorre devido a um gastrinoma, uma neoplasia neuroendócrina que provoca uma liberação excessiva de ácido gástrico pelas células parietais, levando ao desenvolvimento de refluxo gastroesofágico e múltiplas úlceras pépticas, frequentemente no duodeno distal e no jejuno proximal. Esses tumores são a terceira neoplasia neuroendócrina gastroenteropancreática mais comum, depois dos tumores carcinoides e insulinomas ⁽³⁾. Atualmente, sabe-se que 70 a 80% dos gastrinomas são duodenais, ao contrário de estudos anteriores que indicavam uma predominância pancreática.

Nos Estados Unidos, a incidência anual de gastrinomas é estimada em dois a quatro casos por milhão de habitantes. Aproximadamente 0,4% dos casos de úlcera péptica primária e 2% dos casos de úlcera péptica recorrente estão associados a gastrinomas. Gastrinomas são mais comuns em homens (60%) e podem surgir em qualquer idade, mas predominantemente entre 20 e 60 anos ⁽⁴⁾.

Portanto, a escolha de estudar esta síndrome se justifica pela necessidade de compreender uma patologia rara, mas com uma condição clínica marcante que pode impactar significativamente a qualidade de vida dos pacientes. O objetivo deste capítulo é explorar a síndrome, seus sintomas e tratamentos, visando melhorar a identificação e manejo dos pacientes afetados por essa condição.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica focada nos aspectos mais relevantes para a compreensão da síndrome de Zollinger-Ellison. Foi conduzida nas bases de dados eletrônicas Scielo[®], ScienceDirect[®], PubMed[®] e Google Acadêmico[®] utilizando-se os descritores “Zollinger-Ellison”, “gastrinoma”, “tumores neuroendócrinos”. Foram incluídos na análise artigos disponíveis na íntegra redigidos em inglês, espanhol ou português que abordassem o tema de interesse. Os critérios de exclusão foram artigos não disponíveis na íntegra, artigos que não abordavam diretamente a proposta estudada e relatos de casos isolados. Todos os autores participaram da seleção de fontes nas bases de dados.

ANATOMIA E FISIOLOGIA:

O estômago é um importante órgão do trato digestivo, responsável primordialmente pelo armazenamento temporário e pela digestão parcial, química e mecânica, dos alimentos ingeridos ⁽⁵⁾. Está localizado na região superior do abdome e tem o formato aproximadamente de um “J”, embora seu tamanho e posição variem consideravelmente, a depender de fatores como posição do corpo, fase da respiração, conteúdo no seu interior e estrutura corporal ⁽⁶⁾.

Esse órgão possui direta conexão proximal com o esôfago e distal com o duodeno e, topograficamente, pode ser dividido em cinco regiões: 1. cárdia e junção esofagogástrica; 2. fundo; 3. corpo; 4. antro, e 5. piloro ⁽⁷⁾. Adjacente ao duodeno, está localizado o pâncreas e, no final do duodeno, inicia-se o jejuno, a 2^o porção do intestino delgado ⁽⁸⁾.

O fundo e o corpo gástrico são marcados pela presença de uma mucosa glandular secretora de ácido que contribui fundamentalmente para a composição do suco gástrico. Isso ocorre graças à ação das células parietais, as quais se localizam no interior das glândulas gástricas e secretam ácido clorídrico (HCl). Essa secreção é estimulada pelo nervo vago durante as fases cefálica e gástrica da digestão, assim como pela ação de outras células presentes no estômago, como as células ECL e as células G ^(7;9).

As células enterocromafins (ECL, do inglês enterochromaffin-like) são localizadas no fundo e no corpo gástrico intercaladas entre as células parietais e células imaturas menores. Elas produzem e liberam a

histamina, substância que estimula de forma parácrina a atividade das células parietais, além de potencializar os efeitos da gastrina e da estimulação vagal ^(7; 9) As células G, localizadas predominantemente nos terços médio e profundo da mucosa antro-pilórica e no duodeno proximal, têm a função de produzir gastrina, um hormônio que aumenta a secreção de suco gástrico através do estímulo à secreção de HCl pelas células parietais e de histamina pelas células ECL ^(2;9). No antro-pilórico, outra população de células, as células D secretoras de somatostatina, participam também da regulação da acidez gástrica, uma vez que o aumento da acidez do estômago ativa a secreção de somatostatina por essas células, que por sua vez inibe a secreção de gastrina. Na situação contrária, o pH alcalino reduz a secreção de somatostatina, o que permite maiores níveis circulantes de gastrina ⁽⁷⁾

ETIOLOGIA:

A etiologia da síndrome de Zollinger-Ellison é associada a tumores neuroendócrinos ectópicos secretores de gastrina que impulsionam o funcionamento das células estomacais produtoras de ácido, o que resulta em ulceração da mucosa gastrointestinal. Entre os sinais da síndrome de Zollinger-Ellison estão úlceras pépticas, doença do refluxo gastroesofágico e diarreia secretora, sendo a síndrome responsável por 0,1 a 1% de todas as úlceras pépticas ⁽¹⁰⁾. Essa condição pode ser atribuída a duas principais causas relacionadas à hipergastrinemia secundária ao gastrinoma. A mais comum, ocorrendo em cerca de 80% dos pacientes, é a forma esporádica. Em 20-25% dos casos, está associada à Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 (NEM-1), uma condição autossômica dominante caracterizada por tumores em múltiplos órgãos endócrinos, especialmente nas glândulas paratireóides, pâncreas e hipófise. No entanto, atualmente, devido ao uso disseminado de inibidores de bomba de prótons, que podem mascarar os sintomas da síndrome, torna-se desafiador determinar com precisão a incidência da condição (3). Nesse contexto, a NEM-1 é uma patologia rara caracterizada pelo desenvolvimento de adenomas da hipófise anterior, hiperplasia da glândula paratireoide e tumores neuroendócrinos pancreáticos, além do possível acometimento de outros órgãos. Cerca de 50% dos pacientes com NEM-1 também apresentam a síndrome de Zollinger-Ellison, por isso, a avaliação de NEM-1 deve ser considerada em casos suspeitos da síndrome. Outrossim, é importante investigar em

pacientes com ambas as condições informações como histórico familiar de úlcera péptica, história pessoal de nefrolitíase e/ou hipercalcemia, além de hipoglicemia em jejum, diarreia secretora, tumores hipofisários, adenomas de tireóide e tumores adrenocorticais ⁽¹¹⁾.

CLÍNICA:

As manifestações clínicas da Síndrome de Zollinger-Ellison incluem esofagite, úlcera péptica e diarreia, que resultam diretamente da hipersecreção ácida. A diarreia, cuja patogênese é multifatorial, é atribuída ao aumento do volume de secreção gástrica, à inativação da lipase pancreática e ao dano da superfície intestinal causado pela alta acidez luminal.

A Síndrome de Zollinger-Ellison deve ser considerada em pacientes que apresentam esofagite erosiva refratária, múltiplas úlceras pépticas, úlceras no duodeno distal ou jejuno, úlceras complicadas (como sangramento, obstrução, perfuração), úlceras recorrentes após cirurgia para redução de ácido, úlceras associadas à diarreia e história familiar de NEM-1 ou endocrinopatias relacionadas à NEM-1. A diarreia é um sintoma frequente, manifestando-se em 65% dos pacientes com SZE; em 10% a 25% dos casos, pode ser o único sintoma ⁽¹²⁾.

Apesar do avanço no tratamento farmacológico para a hipersecreção gástrica e do uso generalizado desses agentes para sintomas de dispepsia e outras queixas digestivas, os sintomas de apresentação da doença não mudaram significativamente nos últimos 50 anos. A apresentação clínica não é específica para gastrinoma, o que contribui para diagnósticos incorretos e atrasos no diagnóstico devido à semelhança com outras condições gastrointestinais comuns. Em um estudo com 261 pacientes conduzido pelo Dr. Robert T. Jensen no National Institutes of Health (NIH), os sintomas mais comuns foram dor abdominal e diarreia (mais de 70%), seguidos por azia (44%), náusea (33%), vômito (25%) e perda de peso (17%). Apenas 11% dos pacientes apresentaram um único sintoma. A localização ou extensão do tumor primário não afetou a natureza ou a gravidade dos sintomas. Devido à comum ocorrência desses sintomas, é necessário que os médicos mantenham um alto índice de suspeita para considerar o diagnóstico de SZE na avaliação inicial. Mesmo com a ampla divulgação e conscientização sobre a SZE, o atraso no

diagnóstico ainda é comum. Algumas características que devem levantar suspeitas e reduzir o atraso diagnóstico incluem: 1) a combinação de dor abdominal, diarreia e perda de peso; 2) úlceras recorrentes ou refratárias; 3) pregas gástricas proeminentes vistas na endoscopia (94% dos casos no NIH) e 4) sintomas gastrointestinais com ou sem úlceras em um paciente com NEM-1. Recomenda-se que pacientes nesses grupos façam a dosagem de gastrina sérica em jejum sem inibidores da bomba de prótons por no mínimo 72 horas e, preferencialmente, até 7 dias ⁽¹³⁾.

DIAGNÓSTICO:

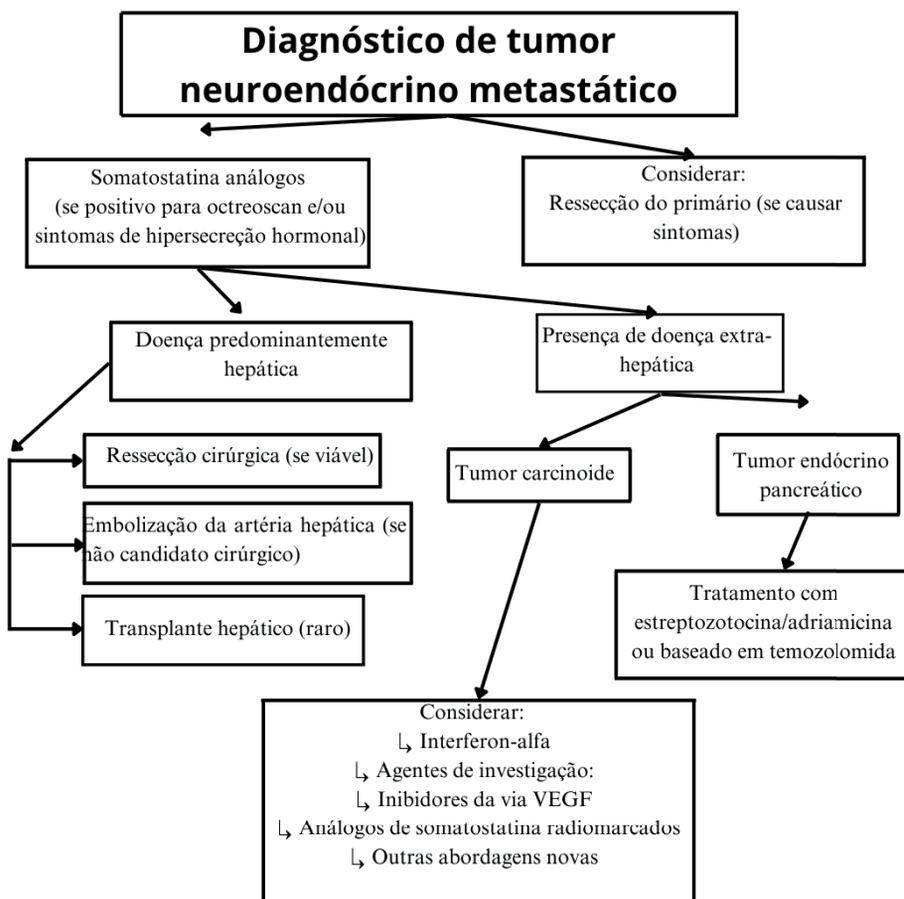
O diagnóstico da síndrome de Zollinger-Ellison deve ser considerado em pacientes com múltiplas úlceras pépticas refratárias, úlceras localizadas distalmente ao duodeno, doença ulcerosa péptica associada à diarreia, aumento das dobras gástricas detectado em exames de imagem e em pacientes com Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1. Outros fatores relevantes incluem histórico familiar de doença ulcerosa péptica e diarreia que responde ao tratamento com inibidores da bomba de próton (IBP) ⁽¹⁴⁾. Para o diagnóstico, é essencial demonstrar hipersecreção de gastrina. A hipergastrinemia em jejum é avaliada comumente, apresentando secreção gástrica com $\text{pH} \leq 2$ e produção ácida superior a 15 mEq/h em pacientes sem cirurgia gástrica prévia, e superior a 5 mEq/h em pacientes com cirurgia para redução de ácido gástrico ⁽¹⁵⁾. Se os resultados iniciais não forem conclusivos, podem ser realizados testes adicionais, como o teste de estimulação da gastrina e o teste de infusão intravenosa de gluconato de cálcio. O diagnóstico da síndrome de Zollinger-Ellison é frequentemente desafiador, com um tempo médio para diagnóstico superior a cinco anos, devido à inespecificidade dos sintomas e ao mascaramento destes pelo uso de IBP⁽¹⁶⁾. Diagnósticos diferenciais incluem a hiperplasia das células G antrais e a síndrome do antro retido. A hiperplasia das células G antrais deve ser considerada em casos de hipergastrinemia, mas, ao contrário da síndrome de Zollinger-Ellison, não há resposta ao teste de estimulação de secretina e não há evidência de gastrinoma em exames de imagem. A síndrome do antro retido deve ser considerada em casos de recorrência de úlceras pépticas após gastrectomia, devido à ressecção incompleta do antro duodenal. Nessa condição, a hipergastrinemia é geralmente menos pronunciada em comparação com a síndrome de

Zollinger-Ellison e é reversível após a ressecção completa do tecido antral residual ⁽¹⁷⁾.

TRATAMENTO

O tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison visa reduzir as manifestações e complicações das úlceras pépticas associadas ⁽¹⁸⁾. O manejo eficaz da SZE exige uma abordagem multidisciplinar, envolvendo tanto o tratamento sintomático de suporte quanto o tratamento cirúrgico curativo, quando indicado, e o controle medicamentoso da secreção gástrica. Atualmente, os IBP são a primeira linha de tratamento para o manejo da SZE, incluindo fármacos como omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol e pantoprazol. Esses medicamentos têm demonstrado eficácia no controle da secreção ácida, são seguros para uso a longo prazo e possuem uma posologia mais conveniente em comparação aos inibidores de H₂ ⁽¹⁹⁾. A meta é manter a secreção ácida abaixo de 15 mEq/h, e abaixo de 5 mEq/h em pacientes com esofagite por refluxo ou histórico de cirurgia para redução da secreção ácida, como gastrectomia subtotal ⁽²⁰⁾. De acordo com associações como a European Neuroendocrine Tumor Society (ENET), North American Neuroendocrine Tumor Society (NANET), European Society for Medical Oncology e National Comprehensive Cancer Network, pacientes com gastrinomas esporádicos devem ser considerados para tratamento cirúrgico curativo, através de laparotomia exploradora e ressecção do gastrinoma com remoção de mais de 10 linfonodos. Esta abordagem tem mostrado taxas mais elevadas de cura bioquímica em comparação com a linfadenectomia seletiva ⁽²¹⁾. Contudo, a cirurgia é contraindicada quando a ressecção total não é possível ou na presença de comorbidades que reduzem a expectativa de vida ou aumentam o risco cirúrgico a níveis que superam os benefícios da intervenção ⁽²²⁾. Em pacientes com SZE associada à neoplasia endócrina múltipla tipo 1, a abordagem cirúrgica curativa não é indicada devido ao caráter multifocal da doença; nesses casos, recomenda-se o controle farmacológico ⁽²¹⁾. A doença metastática é a principal causa de morbimortalidade em pacientes com SZE. Embora não haja perspectiva de cura neste estágio, é possível prolongar a sobrevivência e melhorar a qualidade de vida com o tratamento adequado, seguindo um algoritmo específico para manejo da doença.

Figura 1 - Algoritmo de tratamento de metástases de tumores neuroendócrinos



Fonte: BERGLAND, 2022.

REFERÊNCIAS

1. Pisegna J. Zollinger-Ellison syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol* [Internet]. Maio 1999 [citado 2 jul 2024];2(3):195-203. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11938-999-0059-5>
2. Camilo, SMP et al. Gastrinemia e expressão imunohistoquímica das células G, D e enterocromafim-like no estômago de pacientes usadores crônicos de inibidores de bomba de prótons infectados ou não pelo *Helicobacter pylori*. 2020.
3. Beltrán MA. Síndrome de Zollinger-Ellison: revisión del conocimiento actual. *Rev Colomb Cirugía* [Internet]. 1 jul 2016 [citado 2 jul 2024];31(3):197-211. Disponível em: <https://doi.org/10.30944/20117582.292>
4. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, Bax N, Breen DJ, Caplin ME, Corrie P, Davar J, Davies AH, Lewington V, Meyer T, Newell-Price J, Poston G, Reed N, Rockall A, Steward W, Thakker RV, Toubanakis C, Valle J, Verbeke C, Grossman AB. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* [Internet]. 3 nov 2011 [citado 2 jul 2024];61(1):6-32. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300831>
5. Chaudhry SR, Liman MNP, Peterson DC. Anatomia, abdômen e pelve: estômago. [Atualizado em 10 de outubro de 2022]. Em: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482334/>
6. Hwang K. Harold Ellis: a surgeon's contribution to anatomy education. *Anat Amp Cell Biol* [Internet]. 2012 [citado 2 jul 2024];45(1):70. Disponível em: <https://doi.org/10.5115/acb.2012.45.1.70>
7. Soybel DI. Anatomy and physiology of the stomach. *Surg Clin North Am* [Internet]. Out 2005 [citado 2

- jul 2024];85(5):875-94. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2005.05.009>
8. Jacob Campbell, James Berry, Yu Liang, Chapter 71 - Anatomy and Physiology of the Small Intestine, Editor(s): Charles J. Yeo, Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 2 Volume Set (Eighth Edition), Elsevier, 2019, Pages 817-841, ISBN 9780323402323, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40232-3.00071-6>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323402323000716>)
 9. McQuilken SA. The mouth, stomach and intestines. *Anaesth Amp Intensive Care Med* [Internet]. Maio 2021 [citado 2 jul 2024];22(5):330-5. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2021.04.001>
 10. Metelski J, Metelska A, Sereda D, Nieścior H, Szwed M. Zollinger-Ellison Syndrome - review. *J Educ Health Sport* [Internet]. 16 ago 2022 [citado 2 jul 2024];12(8):523-32. Disponível em: <https://doi.org/10.12775/jehs.2022.12.08.055>
 11. Assis JC, Morais PD, Assis MC, De Paula FV, Martins NR, Gomes SD, Zanon AP, Lacerda TF, Falcao CL, Fernandes LL, Rodrigues GM. Síndrome de Zollinger-Ellison em pacientes com Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 / Zollinger-Ellison Syndrome in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Braz J Health Rev* [Internet]. 15 dez 2021 [citado 2 jul 2024];4(6):27921-8. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n6-344>
 12. Hung PD, Schubert ML, Mihás AA. Zollinger-Ellison syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol* [Internet]. Abr 2003 [citado 2 jul 2024];6(2):163-70. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11938-003-0017-6>
 13. Ellison EC, Johnson JA. The Zollinger-Ellison Syndrome: A Comprehensive Review of Historical, Scientific, and Clinical Considerations. *Curr Probl Surg* [Internet]. Jan 2009 [citado 2 jul 2024];46(1):13-106. Disponível em: <https://doi.org/10.1067/j.cpsurg.2008.09.001>
 14. Goldfinger, SE. Management and prognosis of the Zollinger-Ellison syndrome (gastrinoma). UpToDate. Waltham, MA: UpTo-Date, 2023.
 15. Ito T. Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome: increasingly difficult. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2012 [citado 2 jul 2024];18(39):5495. Disponível em: <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i39.5495>
 16. Mendelson AH, Donowitz M. Catching the zebra: clinical pearls and pitfalls for the successful diagnosis of zollinger-ellison syndrome. *Dig Dis Sci* [Internet]. 3 ago 2017 [citado 2 jul 2024];62(9):2258-65. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4695-7>
 17. Arnold R. Diagnosis and differential diagnosis of hypergastrinemia. *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. Nov 2007 [citado 2 jul 2024];119(19-20):564-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00508-007-0878-0>
 18. Verdugo MA, Soto RM, Salgado DL, Medrano ME, León WA. Clinical and surgical management of zollinger-ellison syndrome: a literature review. *Int J Med Sci Clin Res Stud* [Internet]. 14 dez 2022 [citado 2 jul 2024];02(12). Disponível em: <https://doi.org/10.47191/ijmscrs/v2-i12-27>
 19. Krampitz GW, Norton JA. Current management of the zollinger-ellison syndrome. *Adv Surg* [Internet]. Set 2013 [citado 2 jul 2024];47(1):59-79. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.yasu.2013.02.004>
 20. Bartsch DK, Waldmann J, Fendrich V, Boninsegna L, Lopez CL, Partelli S, Falconi M. Impact of lymphadenectomy on survival after surgery for sporadic gastrinoma. *Br J Surg* [Internet]. 2 ago 2012 [citado 2 jul 2024];99(9):1234-40. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/bjs.8843>
 21. Hirschowitz BI, Simmons J, Mohnen J. Clinical outcome using lansoprazole in acid hypersecretors with and without Zollinger-Ellison syndrome: a 13-year prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. Jan 2005 [citado 2 jul 2024];3(1):39-48. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s1542-3565\(04\)00606-8](https://doi.org/10.1016/s1542-3565(04)00606-8)
 22. Norton JA, Foster DS, Ito T, Jensen RT. Gastrinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. Set 2018 [citado 2 jul 2024];47(3):577-601. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.04.009>