

**FMRP- USP - DISCIPLINA DE GRADUAÇÃO RCG 0432 – SISTEMA
DIGESTIVO**

TEXTO BÁSICO SOBRE ÚLCERA PÉPTICA

Prof. Dr. Luiz Ernesto de Almeida Troncon

CONCEITO E IMPORTÂNCIA

A úlcera péptica (UP) é uma lesão caracterizada por destruição circunscrita da mucosa do tubo digestivo provocada pela ação da secreção gástrica (ácido clorídrico e pepsina). Quase todas as UP ocorrem no duodeno e no estômago, mas essa lesão pode ocasionalmente ocorrer no esôfago, como complicação da doença do refluxo gastroesofágico. A UP gástrica ou duodenal pode também ser encontrada no jejuno proximal, em uma condição específica em que há extrema hipersecreção gástrica de ácido, secundária a tumor produtor de gastrina (síndrome de Zollinger-Ellison).

A maioria das UP é constituída por lesões crônicas da mucosa gastroduodenal. Embora sua incidência e sua prevalência venham diminuindo nas últimas décadas, a UP ainda é bastante frequente (5-10% da população) e constitui um problema clínico relevante, porque provoca sintomas que afetam a qualidade de vida do paciente e pode, ainda, causar complicações com considerável risco de morte, como a hemorragia e a perfuração.

Além disso, a UP tem também relevância social e econômica, por acometer principalmente adultos em fase produtiva das suas vidas e pelo alto gasto financeiro associado ao uso de recursos para diagnosticar e tratar essa condição.

ETIOPATOGENIA

A UP resulta do desequilíbrio entre fatores agressivos à mucosa (ácido e pepsina) e os envolvidos na manutenção da sua integridade (estrutura do epitélio, secreção de muco). Há algumas décadas considerava-se que a principal causa da UP era o aumento da secreção gástrica por estimulação vagal intensa decorrente do estresse emocional. Porém, graças ao trabalho de Robin Warren, patologista de Perth, Austrália, e seu colaborador, Barry Marshall, então (anos 1980) residente de Gastroenterologia Clínica, sabe-se hoje que a grande maioria das UP está associada à infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* (HP), que pode ocasionar tanto aumento da secreção

gástrica como redução da integridade da mucosa. De fato, mais de 95% das UP duodenais e de 60% das gástricas decorrem dessa infecção. Esta descoberta rendeu a Warren e Marshall o Prêmio Nobel de Medicina de 2005.

Em proporção considerável das UP em pessoas **não** infectadas pelo HP, a lesão associa-se ao uso de drogas antiinflamatórias não esteroidais (AINE), incluindo a aspirina em dose baixa, utilizada como anti-agregante plaquetário. Não é também incomum essas duas causas (HP e uso de AINE) coexistirem.

Causas outras, como a síndrome de Zollinger Ellison, mastocitose sistêmica e gastroduodenite eosinofílica, são muito raras. Estados críticos de hipoperfusão da mucosa (ex.: choque circulatório) e de estresse somático (ex.: traumatismo craniano, queimaduras extensas) estão também associados ao aparecimento de UP agudas que, com frequência, se manifestam com hemorragia digestiva alta. Não existem evidências sólidas que o estresse emocional esteja envolvido na origem da UP.

Embora o uso agudo e o crônico imoderado de bebidas alcoólicas e do cigarro aumente a secreção gástrica de ácido e comprometa a integridade da mucosa gastroduodenal, seu papel na patogenia da UP ainda é discutido. Porém, a manutenção desses hábitos em pacientes com UP associa-se a maior dificuldade de cicatrização das lesões com o tratamento e maiores taxas de recidivas e de complicações.

FISIOPATOLOGIA

Infeção pelo *Helicobacter pylori* (HP)

A UP gástrica ou duodenal acomete somente pequena proporção (10-15%) de pessoas infectadas pelo HP, que albergam cepas de maior virulência (proteínas de adesividade e citotóxicas, enzimas e antígenos específicos). A intensidade da infecção (tamanho da população bacteriana) e sua extensão anatômica pela mucosa gástrica, que muitas vezes associam-se, também, à duração da infecção e à idade do paciente, vão determinar a ocorrência da UP duodenal, gástrica ou antral associada à duodenal.

Quando a extensão da infecção se limita ao antro gástrico, antígenos bacterianos, e citocinas de células inflamatórias (“gastrite antral”), estimulam a produção de gastrina, que, por sua vez, estimula a secreção gástrica de ácido. A hiperacidez gástrica se reflete na mucosa do duodeno e provoca o aparecimento de “ilhas” de metaplasia

gástrica (transformação patológica do epitélio duodenal em um tipo assemelhado ao gástrico). A UP duodenal pode então ocorrer em áreas metaplásicas da mucosa duodenal menos resistentes à ação do ácido e da pepsina.

Quando a infecção pelo HP é mais extensa e duradoura, acometendo a mucosa do antro e também a do corpo e a do fundo, pode ocorrer atrofia da mucosa. Embora este processo ocasione redução da população de células parietais produtoras de ácido, provoca, também, redução da secreção de muco e da renovação do epitélio, reduzindo a sua resistência à ação combinada do ácido e da pepsina. Disso resulta o aparecimento da UP do corpo ou do fundo gástrico, mesmo com níveis menores de acidez gástrica.

Estes dois tipos de acometimento da mucosa associado à infecção pelo HP e, conseqüentemente, de mecanismos diversos produtores de lesão podem coexistir em casos com concomitância de lesões ulceradas no estômago (em geral no antro) e no duodeno.

Antinflamatórios não esteroidais (AINE)

Essas drogas inibem a enzima cicloxigenase (COX) que, na mucosa gástrica, participa da regulação da secreção de bicarbonato e de muco, bem como da proliferação e do fluxo sanguíneo do epitélio. Assim, os AINE podem reduzir a produção e a ação de fatores envolvidos na resistência da mucosa à auto agressão pelo ácido e pela pepsina.

Importante destacar que existem duas isoformas da cicloxigenase (COX-1 e COX-2), sendo que as ações regulatórias acima descritas são atribuídas somente à COX-1. Isso levou ao desenvolvimento de AINE seletivos, sem ação apreciável sobre a COX-1 e, portanto, menos lesivos à mucosa gástrica. Ressalte-se, porém, que a experiência clínica mostra que mesmo esses AINE seletivos podem estar envolvidos na gênese da UP, dependendo de fatores ligados à sua utilização (dose e duração).

DIAGNÓSTICO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O sintoma característico da UP é a dor epigástrica crônica, com natureza em “queimação” ou “dor funda”, “dor-de-fome”, “dor em roedura”. A dor pode ser intensa e pode também ocorrer à noite, despertando o paciente. Pode ter **ritmo** associado ao ciclo alimentar. Assim, na UP duodenal a dor ocorre e é pior no jejum e se alivia com a alimentação ou a ingestão de água, enquanto que a UP gástrica do corpo e do fundo a

dor ocorre e piora com a alimentação. No entanto, existe grande variabilidade na forma da apresentação da dor epigástrica da UP, como localização no flanco direito, natureza “em cólica” e “inversão” do ritmo de ocorrência e intensidade da dor em relação à alimentação.

Além disso, muitos pacientes apresentam também, além da dor epigástrica, outros sintomas dispépticos, como plenitude pós-prandial ou saciação precoce. Outros não tem dor, ou essa é pouca intensidade, predominando desconforto epigástrico pós-prandial. Existem, também evidências diversas que a UP pode ser completamente assintomática.

A UP duodenal pode associar-se à doença do refluxo gastresofágico, passando a pirose integrar o quadro clínico, como sintoma isolado ou associado à dor epigástrica.

Pacientes idosos com UP gástrica podem ter sintomas inespecíficos, como anorexia, perda de peso ou, ainda, intolerância a alimentos gordurosos ou ao café.

Na ausência de complicações, o exame físico pode ser inteiramente normal. Dor à palpação profunda do epigástrio é comum, mas a interpretação desse achado é difícil, porque isso ocorre em cerca de um terço das pessoas normais. Palidez da pele e descoramento das mucosas, com ou sem outros sinais de anemia, devem alertar para a presença de UP complicada (sangramento) ou outro tipo de condição.

A grande variabilidade dos modos de apresentação da UP, seja gástrica ou duodenal, torna muito difícil distingui-la clinicamente de outras afecções que produzem quadros semelhantes. Entre essas, a doença do refluxo gastresofágico, a dispepsia funcional, a dispepsia associada ao uso crônico de medicamentos, incluindo os AINE e inúmeras outras drogas e o câncer gástrico, sobretudo nos idosos.

Assim, o diagnóstico definitivo da UP vai depender do encontro de uma ou mais lesões ulceradas ao exame endoscópico do tubo digestivo superior. Porém, a enorme proporção de casos em que o exame é normal, mesmo com sintomas característicos da UP, como ocorre na dispepsia funcional, associado ao custo e desconforto do exame e, especialmente, à dificuldade de acesso fazem com que este exame seja reservado a casos em que há indicações específicas (ver QUADRO). Da mesma forma, os testes não invasivos para a infecção pelo *H. pylori* (teste respiratório com ureia “marcada”, sorologia e pesquisa de antígenos fecais), além de não serem muito acessíveis, perdem a

acurácia em populações com taxas muito altas da infecção, porque a grande maioria das pessoas infectadas não tem UP.

Assim sendo, o diagnóstico definitivo vai depender da evolução do paciente e da sua resposta ao tratamento empírico. Não obstante, pela sua natureza, muitos pacientes irão, ao longo da sua evolução, preencher algum dos critérios de indicação do exame endoscópico e, assim, ter o diagnóstico confirmado.

O exame endoscópico é também importante por permitir o diagnóstico da infecção pelo HP, seja pelo teste rápido da urease, feito na sala de endoscopia, seja por exame histopatológico de biópsias da mucosa gástrica colhidas durante o exame.

QUADRO

INDICAÇÃO DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA NA ABORDAGEM DIAGNÓSTICA INICIAL DE PACIENTES COM QUEIXAS DISPÉPTICAS	
ABSOLUTAS	RELATIVAS
<ul style="list-style-type: none">❖ IDADE > 50 anos❖ SINTOMAS OU SINAIS ALARMANTES:<ul style="list-style-type: none">✓ Hematêmese✓ Melena✓ Disfagia✓ Vômitos frequentes✓ Perda de peso✓ Palidez✓ Gânglios palpáveis✓ Massa palpável no abdome	<ul style="list-style-type: none">❖ Sexo masculino❖ Tabagismo, etilismo❖ Antecedentes familiares relevantes<ul style="list-style-type: none">✓ cancer gástrico✓ úlcera péptica❖ Insucesso ou recidiva com tratamento empírico inicial❖ Sintomas recentes❖ Mudança recente em sintomas antigos❖ Preocupação excessiva do paciente

COMPLICAÇÕES

A UP apresenta três complicações bem conhecidas: o sangramento, a perfuração e a estenose, essa no caso das lesões antropilóricas ou duodenais. Essas complicações ocorrem em cerca de 20% dos pacientes, sendo a hemorragia muito mais comum que as demais. É também muito mais frequente nos casos de UP associada ao uso de AINE. Atualmente, com o diagnóstico mais precoce e a disponibilidade de tratamentos mais efetivos, a estenose passou a ser muito rara.

A hemorragia da UP se manifesta usualmente por hematêmese ou melena, que, não raramente, caracterizam uma emergência médica. No entanto, o sangramento pode ser menos expressivo ou esporádico e, além disso, acontecer em pessoas com UP assintomática, o que não é raro em idosos em uso de AINE. Nesses casos, a hemorragia acaba sendo descoberta em função dos sintomas e sinais de anemia.

A perfuração é a mais grave complicação da UP (mortalidade de 30%). O quadro mais frequente é o decorrente de UP da na parede anterior do duodeno (perfuração no peritônio livre), que se caracteriza por abdome agudo perfurativo com peritonite generalizada. Mais raramente, pode acontecer a perfuração da úlcera em estrutura subjacente (“penetração”), como no pâncreas ou no omento. O quadro clínico é, em geral, menos agudo, mas pode ter gravidade considerável devido às complicações secundárias (ex.: hemorragia, abscesso, pancreatite aguda).

TRATAMENTO

O tratamento da UP tem quatro objetivos bem definidos, cujos alcances se sobrepõem: 1. aliviar os sintomas; 2. promover a cicatrização das lesões; 3. evitar complicações; 4. prevenir recidivas. Atualmente, uma única classe farmacológica, a dos inibidores da bomba de prótons (IBP) das células parietais da mucosa gástrica, que são potentes antissecretores gástricos, consegue atingir todos esses objetivos.

A administração de dose usual de omeprazol (20 mg/dia) provoca alívio dos sintomas em poucos dias e a cicatrização das lesões em mais de 85% dos casos, no período de 3-4 semanas, o que, por sua vez, constitui condição que se associa a redução apreciável da taxa de complicações. A manutenção por tempo indefinido desse regime com IBP, nos casos em que não há infecção pelo HP, ou então naqueles em que não se consegue a erradicação da bactéria associa-se também à redução apreciável da taxa de recidivas.

O uso prolongado de IBP pode ter efeito adverso na absorção de cálcio, ferro e magnésio, mas é raro que carência desses nutrientes ocasione consequências clínicas, exceto em condições específicas. Da mesma forma, foi demonstrado em população chinesa que o uso prolongado de IBP aumenta o risco de câncer gástrico, mas não há evidências que isso ocorra em populações dos países ocidentais. Alguns estudos

sugerem que o uso prolongado de IBP propicie maior propensão a infecções intestinais e respiratórias, mas há debate sobre a solidez das evidências obtidas nesses estudos.

Nos casos em que se comprova que a UP se associa à infecção pelo HP é obrigatório que se façam tentativas de erradicação da bactéria. Durante décadas observaram-se taxas de erradicação superiores a 80% com “esquema tríplice” de 7 dias: dose dobrada de IBP mais dois antibióticos: amoxicilina e claritromicina. Atualmente, recomenda-se o uso desse esquema por 14 dias, devido a aumento da taxa de resistência bacteriana à claritromicina. Não havendo sucesso terapêutico, recomenda-se segunda tentativa, com a substituição da claritromicina por outros agentes (tetraciclina ou metronidazol ou tinidazol). A tetraciclina e a levofloxacina são também alternativas válidas, além de poder substituir a amoxicilina nos pacientes com alergia conhecida à penicilina.

Nos casos de UP associada ao uso de drogas AINE, além do tratamento anti-secretor com IBP, deve-se procurar suspender esse agente, substituindo-o por outra classe farmacológica. Caso isso não seja possível, deve-se tentar a redução da dose ou a utilização de inibidores seletivos da COX-2.

Embora a redução acentuada da secreção gástrica, a erradicação do HP e o manejo do uso de AINE constituam a base do tratamento da UP, os pacientes devem ser orientados quanto à natureza da doença, a possibilidade de complicações e também da necessidade de adesão ao tratamento para eficácia máxima. Quando pertinente, os pacientes devem ser alertados para os riscos do uso de medicamentos em geral e, em especial, de bebidas alcoólicas e do tabaco.

TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES

Pacientes com hemorragia digestiva alta grave devem ser inicialmente tratados com medidas gerais de estabilização hemodinâmica, uso endovenoso de IBP e, tão logo seja possível, serem submetido à endoscopia digestiva alta. Este procedimento, além da confirmação diagnóstica, pode oferecer opções terapêuticas para o sangramento. Em centros de referência, a radiologia intervencionista pode constituir opção terapêutica de retaguarda, ficando o tratamento cirúrgico como a última linha de assistência.

Pacientes com diagnóstico claro ou suspeito de UP perfurada em peritônio livre devem ser submetidos a tratamento cirúrgico. Confirmada essa condição, usualmente é

feita rafia (sutura) da lesão perfurativa, além do tratamento clínico da peritonite associada.

Pacientes com obstrução antro-piloro-duodenal como complicação da UP podem eventualmente responder parcialmente a tratamento intensivo com IBP endovenoso em dose aumentada, o que pode ser interessante para permitir recuperação do estado nutricional, de modo que eventual tratamento cirúrgico seja feito em melhores condições. Em alguns casos, pode ser tentada a dilatação com balão pneumático por via endoscópica, procedimento também interessante para casos em que o risco cirúrgico seja muito elevado.

PREVENÇÃO

Políticas públicas visando universalizar a disponibilidade de saneamento básico para as populações, bem como as que visam aumentar o nível populacional de educação para a higiene vem resultando na queda do percentual de pessoas infectadas pelo HP e, deste modo, vem sendo também responsáveis pela redução da incidência e prevalência da UP em todo o planeta.

Outra importante linha de prevenção da UP refere-se ao uso das drogas AINE, incluindo a educação das pessoas em geral e, igualmente, de médicos, visando medidas relativamente simples. Estas incluem a avaliação criteriosa da necessidade do seu uso, a eventual utilização de doses menores e o emprego dos agentes seletivos com menor ação sobre a COX-1, a investigação prévia da probabilidade de existência de UP ou de infecção pelo HP e a administração concomitante de IBP.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Kavitt RT, Lipowska AM, Anyane-Yeboah A, Gralnek IM. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease. *Am J Med* 2019 132:447–456.

Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2017; 390: 613–24. DOI:10.1016/S0140-6736(16)32404-7