

Sara Alexandra da Silva Ferreira

Evolução na Abordagem Fármaco-terapêutica da Úlcera Péptica

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 20 de Setembro de 2013

Sara Alexandra da Silva Ferreira

Evolução na Abordagem Fármaco-terapêutica da Úlcera Péptica

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 20 de Setembro de 2013

Sara Alexandra da Silva Ferreira

Evolução na Abordagem Fármaco-terapêutica da Úlcera Péptica

Trabalho apresentado à Universidade

Fernando Pessoa como parte dos requisitos

para obtenção do grau de

mestre em Ciências Farmacêuticas

Resumo

A úlcera péptica é uma patologia multifatorial caracterizada por uma ulceração da mucosa gástrica e/ou duodenal, que afeta cerca de 4 milhões de pessoas, por ano, em todo o mundo. Os principais fatores de risco são a infecção por *Helicobacter pylori* e o consumo continuado de AINE's e AAS. Apenas 4% das úlceras pépticas não são provocados por estes dois fatores. Em algumas situações, a patologia está associada a complicações como hemorragias e perfuração ou, menos frequentemente, a obstrução e penetração. O diagnóstico consiste na deteção da presença dos fatores etiológicos. O tratamento da úlcera péptica sofreu uma enorme evolução, iniciando-se pela administração de substâncias antiácidas e realização de procedimentos cirúrgicos, seguida da administração de fármacos antissecretores: ARH₂ e IBP's. A erradicação da *Helicobacter pylori* foi o marco mais importante capaz de elevar a taxa de cura das úlceras pépticas por si provocadas para cerca de 90%. Nas úlceras pépticas associadas ao consumo continuado de AINE's, o tratamento baseia-se na administração de IBP's e na suspensão do tratamento com AINE's (nas situações em que tal é possível). A vacinação contra a infecção pela *Helicobacter pylori* parece ser uma opção viável de tratamento e prevenção da patologia requerendo, no entanto, mais investigação.

Abstract

Peptic ulcer is a multifactorial disease characterized by an ulceration of gastric and/or duodenal mucosa, which affects about 4 million people, per year, worldwide. The main risk factors are the *Helicobacter pylori* infection and the continued use of NSAID's and AAS. Only 4% of peptic ulcers are not caused by these two factors. In some situations, the disease is associated with complications such as bleeding and perforation or, less often, obstruction and penetration. The diagnosis consists in detection of the presence of etiological factors. The treatment of peptic ulcer has undergone tremendous development, starting with the administration of antacid substances and surgical procedures, followed by administration of antisecretory drugs: H₂RA and PPI's. The eradication of *Helicobacter pylori* was very important and it can increase the rate of healing of peptic ulcers to about 90%. In peptic ulcers associated with continuous use of NSAID's, the treatment is based on the administration of PPI's and discontinuation of NSAID's (in situations where this is possible). Vaccination against infection by *Helicobacter pylori* seems to be a viable way for treatment and prevention of disease requiring, however, more research.

Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Doutora Rita Catarino, pela preocupação, incentivo, dedicação e apoio demonstrados e disponibilizados durante todo o ano letivo.

Aos meus colegas de curso pela força e coragem partilhadas ao longo do difícil trajeto que percorremos juntos.

À minha família, especialmente aos meus pais e ao meu namorado, pela paciência que tiveram e apoio incondicional que me deram nos momentos mais difíceis.

A todas as outras pessoas, restantes professores e amigos, colegas de trabalho e entidade patronal que, de alguma forma, contribuíram para o sucesso da minha vida académica.

Índice

I. Introdução	11
II. Desenvolvimento.....	13
1. Epidemiologia.....	13
2. Fisiopatologia	14
2.1. Principais fatores de risco	16
➤ <i>Helicobacter pylori</i>	16
➤ Anti-inflamatórios não esteróides/Ácido acetilsalicílico	19
2.2. Outros fatores etiológicos	21
3. Complicações	23
4. Diagnóstico.....	25
5. Evolução fármaco-terapêutica no tratamento da úlcera péptica.....	27
6. Tratamento atual da úlcera péptica	39
6.1. Úlceras provocadas por <i>Helicobacter pylori</i>	39
➤ Localizações geográficas com taxa de resistência à claritromicina inferior a 20%	40
➤ Localizações geográficas com taxa de resistência à claritromicina superior a 20%	44
6.2. Úlceras provocadas pelo uso continuado de AINE's/AAS.....	45
6.3. Úlceras provocadas por outros fatores etiológicos.....	50
➤ Úlceras de etiologia rara	50
➤ Úlceras idiopáticas.....	52
7. Vacinação.....	53
III. Conclusão	54
IV. Referências bibliográficas	55

Índice de Figuras

Figura 1: Úlcera gástrica (à esquerda) e duodenal (à direita) (Fukuzawa <i>et al.</i> , 2011, Medbook, 2011).	15
Figura 2: Relação entre a infecção por <i>Helicobacter pylori</i> e o desenvolvimento de úlceras gástricas e duodenais (Lai e Sung, 2007).	19
Figura 3: Fatores etiológicos raros de úlceras pépticas (Niv e Boltin, 2012).	21
Figura 4: Esquemática da ação da acetilcolina (ACh), histamina e gastrina sob a bomba H ⁺ , K ⁺ - ATPase (adaptado de (Goodman <i>et al.</i> , 2001)).	29
Figura 5: Estrutura química da histamina (Goodman <i>et al.</i> , 2001).	30
Figura 6: Estruturas químicas da cimetidina, ranitidina, famotidina e nizatidina (Goodman <i>et al.</i> , 2001).	31
Figura 7: Estruturas químicas do omeprazol, lansoprazol, pantoprazol e rabeprazol (adaptado de (Lourenço <i>et al.</i> , 2010)).	34
Figura 8: Mecanismo de ação dos IBP's (Lourenço <i>et al.</i> , 2010).	35
Figura 9: Esquemas terapêuticos a adotar para a erradicação da <i>Helicobacter pylori</i> em áreas com diferentes taxas de resistência à claritromicina, segundo as <i>guidelines</i> europeias atuais (adaptado de (Malfertheiner <i>et al.</i> , 2012)).	40

Índice de Tabelas

Tabela 1: Comparação das propriedades farmacocinéticas dos ARH ₂ (Goodman <i>et al.</i> , 2001).....	32
Tabela 2: Comparação das propriedades farmacocinéticas dos IBP's (adaptado de (Stedman e Barclay, 2000)).	36
Tabela 3: Regimes terapêuticos com AINE's a aplicar em indivíduos com história de úlcera péptica, de acordo com os riscos cardiovasculares e gastrointestinais (adaptado de (Malfertheiner <i>et al.</i> , 2009)).	47

Lista de Acrónimos

AAS	Ácido acetilsalicílico
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AINE's	Anti-inflamatórios não esteróides
ARH ₂	Antagonistas dos recetores H ₂
COX	Ciclo-oxigenase
COX-1	Ciclo-oxigenase 1
COX-2	Ciclo-oxigenase 2
CES	Células enterocromafins-símiles
EUA	Estados Unidos da América
IBP's	Inibidores da bomba de protões
OTC	Medicamentos de venda livre (do inglês, <i>over-the-counter</i>)
PCR	Reação de polimerase em cadeia

I. Introdução

O sistema gastrointestinal inclui a boca, a faringe, o esófago, o estômago e o intestino. A sua principal função é digerir os alimentos e prepará-los para serem absorvidos. Após a ingestão dos alimentos, inicia-se a digestão na boca com a mastigação, sendo depois deglutidos com a ajuda da faringe e dos músculos esofágicos. Uma vez no esófago, os movimentos peristálticos conduzem os alimentos até ao estômago, onde contactam com o ácido clorídrico e com as enzimas gástricas (Damjanov, 2006). A secreção de ácido gástrico, ou seja, de iões H^+ pelas células parietais do estômago, é controlada por fatores neuronais (acetilcolina), parácrinos (histamina) e endócrinos (gastrina) que se ligam aos recetores existentes nas membranas das mesmas (M_3 , H_2 e CCK_2 , respetivamente). Estas ligações ativam a bomba de protões H^+ , K^+ -ATPase que produz um gradiente de concentração entre o meio intracelular e extracelular, levando à diminuição do pH estomacal (Goodman *et al.*, 2001). O pH ácido é necessário para que ocorra a digestão das proteínas por ação da enzima pepsina. A motilidade gástrica, juntamente com a digestão química e enzimática, permite a trituração dos alimentos ingeridos e a formação do quimo, agora capaz de passar para o intestino delgado (Schwizer *et al.*, 2003). No duodeno, porção primária do intestino delgado, o quimo é misturado com a bile, suco pancreático e enzimas intestinais, que são ativadas devido à subida do pH, e as partículas são reduzidas a simples moléculas capazes de atravessar a barreira epitelial (Schulze, 2006).

O estômago protege-se da ação do suco gástrico através de vários mecanismos mas nem sempre as defesas conseguem compensar as agressões, podendo surgir algumas patologias.

A úlcera péptica é uma doença crónica multifatorial que pode ocorrer em qualquer parte do sistema gastrointestinal. É caracterizada por uma ulceração da mucosa, afetando mais frequentemente as mucosas gástrica e duodenal (Damjanov, 2006).

Um dos principais agentes etiológicos é a *Helicobacter pylori*, cuja infeção afeta cerca de metade da população mundial (Zapata-Colindres *et al.*, 2006) e constitui um problema maior nos países em desenvolvimento. O consumo continuado de anti-

inflamatórios não esteróides (AINE's) e ácido acetilsalicílico (ASS) é também uma causa importante na fisiopatologia da úlcera péptica. O consumo cada vez mais generalizado está associado a um maior risco de desenvolvimento de complicações, nomeadamente de hemorragia e perfuração, que tende a aumentar com o envelhecimento da população (Harbison e Dempsey, 2005, Lau *et al.*, 2011). Existe uma elevada taxa de mortalidade associada a estas complicações (Lau *et al.*, 2011).

No início do século XX, a úlcera péptica era a doença gastrointestinal mais comum. No entanto, ao longo dos últimos anos, a sua incidência tem vindo a diminuir devido ao uso de inibidores da bomba de prótons (IBP's) e à erradicação da *Helicobacter pylori* mas, ainda assim, continua a ser muito frequente em doentes de ambulatório. Em Portugal, em 2006, foram contabilizadas cerca de 4300 mortes provocadas por úlceras pépticas (Davide, 2009).

A patologia tem um impacto económico considerável e acarreta custos diretos, nomeadamente despesas hospitalares, e custos indiretos, como a perda de produtividade do trabalhador (Lau *et al.*, 2011).

O objetivo desta dissertação é compilar informação sobre a úlcera péptica de uma forma simples e organizada, abrangendo diferentes vertentes como a fisiopatologia, as complicações, o diagnóstico e especialmente a evolução no tratamento fármaco-terapêutico da patologia.

II. Desenvolvimento

1. Epidemiologia

A úlcera péptica afeta cerca de 4 milhões de pessoas, por ano, em todo o mundo (Thorsen *et al.*, 2013). Nos Estados Unidos da América (EUA), a patologia afeta 1 em cada 10 pessoas e é responsável pelo gasto de 3,4 bilhões de dólares por ano (Yuan *et al.*, 2006). Nos países ocidentais, a sua incidência tem vindo a diminuir ao longo das últimas décadas (Yuan *et al.*, 2006) provavelmente devido ao tratamento efetivo com os antagonistas dos recetores H₂ (ARH₂) e IBP's e à diminuição da infeção por *Helicobacter pylori* (Ahsberg *et al.*, 2011).

A infeção por *Helicobacter pylori* afeta 60% da população mundial e é uma das principais causas para o desenvolvimento de úlceras pépticas, sendo responsável por cerca de 90% das úlceras duodenais e 80% das úlceras gástricas (Zapata-Colindres *et al.*, 2006). Com a sua erradicação, a prevalência das úlceras pépticas associadas a esta bactéria tem diminuído (Sbrozzi-Vanni *et al.*, 2010, Arroyo *et al.*, 2004, Chow e Sung, 2007, Yuan *et al.*, 2006).

No entanto, o consumo generalizado de AINE's/AAS e o envelhecimento populacional a nível global têm contribuído para o aumento das complicações, especialmente das perfurações e das hemorragias (Lau *et al.*, 2011), afetando cerca de 10 a 20% dos indivíduos portadores de úlceras pépticas (Thorsen *et al.*, 2013). A perfuração desenvolve-se em 2 a 14% destes indivíduos e é responsável por uma taxa de mortalidade de cerca de 10 a 40% (Thorsen *et al.*, 2013). A hemorragia apresenta uma taxa de mortalidade de aproximadamente 10% (Chung *et al.*, 2012).

A prevalência das úlceras pépticas não associadas à infeção por *Helicobacter pylori* nem ao consumo de AINE's/AAS é variável a nível mundial. Em 2007, 20 a 40% das úlceras pépticas diagnosticadas na América do Norte eram de causa desconhecida enquanto, no outro lado do planeta, a prevalência das úlceras pépticas idiopáticas é bem inferior – 1,3% no Japão e 4,1% em Hong Kong (Chow e Sung, 2007).

Na Europa, tem-se verificado igualmente uma diminuição na incidência das úlceras pépticas sem complicações relacionadas com a infeção por *Helicobacter pylori* (Sung *et al.*, 2009). No que respeita à prevalência de úlceras pépticas idiopáticas, três

estudos independentes conduzidos na Escócia, Dinamarca e Itália, demonstraram uma prevalência de cerca de 10-15% de úlceras pépticas não relacionadas com a presença de *Helicobacter pylori*, uma percentagem mais baixa do que a verificada na América do Norte, mas ainda assim mais elevada do que a esperável (Arroyo *et al.*, 2004). Em Espanha, apenas 1,6% e 4,1% das úlceras pépticas duodenais e gástricas, respetivamente, não estão relacionadas com a infeção por *Helicobacter pylori*, nem mesmo com o uso de AINE's (Arroyo *et al.*, 2004). Ainda assim, a úlcera péptica é muito comum nos países do norte da Europa (Kehoe, 2007). Este facto pode ser explicado pelo excessivo consumo de AINE's, que constitui também um dos maiores fatores de risco para o desenvolvimento da patologia (Sung *et al.*, 2009, Arroyo *et al.*, 2004, Yuan *et al.*, 2006). Em Portugal, o consumo de AINE's/AAS é o dobro do da União Europeia. Cerca de 800 000 pessoas consomem este tipo de fármacos diariamente (Couto *et al.*, 2010).

Em 2006, foram contabilizadas cerca de 4300 mortes provocadas por úlceras pépticas no nosso país, resultantes de complicações tais como hemorragias, perfurações e obstruções. A hemorragia afeta 15 a 20% dos indivíduos com úlcera e a perfuração ocorre em cerca de 2 a 10%. Na população idosa, a mortalidade decorrente de perfuração é muito elevada, atingindo uma taxa na ordem dos 30 a 50%. A obstrução constitui ainda uma das complicações possíveis, sendo a úlcera péptica responsável por cerca de 5 a 8% dos casos de obstrução pilórica. As úlceras associadas a complicações são mais frequentes nos idosos e nos indivíduos que consomem AINE's/AAS (Davide, 2009).

2. Fisiopatologia

As úlceras pépticas desenvolvem-se quando ocorre perda do equilíbrio existente entre os fatores de proteção e os fatores que agredem a mucosa gastroduodenal (Harbison e Dempsey, 2005).

O ácido clorídrico e a pepsina, que são secretados pela mucosa gástrica, são os principais agressores, sendo os seus danos evitados ou minimizados pelos fatores de proteção naturais existentes no organismo. Os fatores de proteção incluem: a existência

de uma camada intacta de células epiteliais gástricas com junções estreitas intercelulares; a rápida reparação desta camada após uma agressão; a presença de uma camada protetora de mucina que recobre as células e que retarda a difusão dos iões H^+ do lúmen para as células epiteliais; a secreção de iões bicarbonato que neutralizam os iões H^+ presentes no lúmen e os que se tenham difundido no muco; a presença de fatores de crescimento e fatores angiogénicos e a presença de prostaglandinas. As prostaglandinas diminuem a secreção gástrica por efeito direto nas células parietais, aumentam o fluxo sanguíneo da mucosa e estimulam a secreção de muco e bicarbonato (Goodman *et al.*, 2001, Carvalho, 2000, Harbison e Dempsey, 2005, Lichtenberger *et al.*, 2006).

As úlceras pépticas podem ocorrer em qualquer parte do trato gastrointestinal sendo, no entanto, mais frequentemente encontradas no estômago e duodeno (Damjanov, 2006).

As úlceras gástricas (Figura 1) estão normalmente relacionadas com o enfraquecimento dos mecanismos de defesa da mucosa, pelo que a secreção normal ou até diminuída de ácido clorídrico e pepsina é suficiente para agredir a mesma. Por sua vez, as úlceras duodenais (Figura 1) são provocadas mais frequentemente pela hipersecreção de ácido clorídrico e pepsina, onde os mecanismos de defesa, apesar de normais, não são capazes de evitar a agressão (Harbison e Dempsey, 2005).

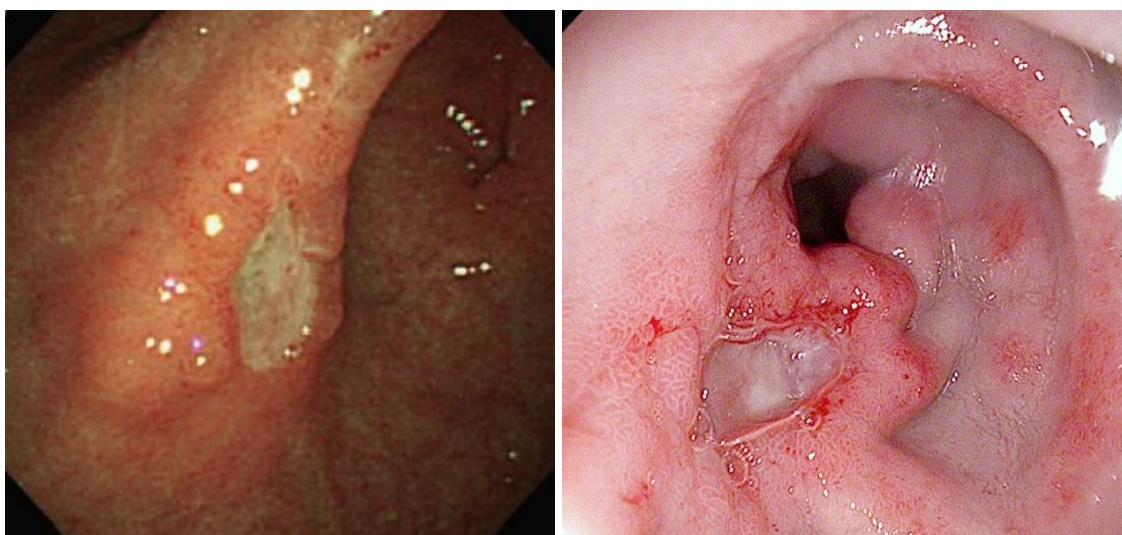


Figura 1: Úlcera gástrica (à esquerda) e duodenal (à direita) (Fukuzawa *et al.*, 2011, Medbook, 2011).

As úlceras pépticas caracterizam-se por uma ulceração da mucosa que se estende desde a camada mais superficial à camada muscular e o seu interior é composto por material glandular amorfo, que se forma a partir da destruição dos tecidos pelo ácido clorídrico. Por vezes, alguns vasos sanguíneos maiores são também danificados e a sua superfície pode ficar exposta e fissurada. As margens das úlceras são habitualmente regulares e o seu aspeto é semelhante, independentemente da sua localização. As úlceras agudas são normalmente superficiais enquanto as úlceras crónicas são mais profundas e atingem a camada muscular (Damjanov, 2006).

Os sinais e sintomas característicos da úlcera péptica são a dor epigástrica, a dor pós-prandial e a dor noturna, que pode ser aliviada pela ingestão de comida ou antiácidos (Yuan *et al.*, 2006). A anemia causada pela hemorragia gastrointestinal, a perda de peso provocada pela falta de apetite devido ao medo da dor e os vómitos provocados pela obstrução do piloro ou úlcera gástrica, constituem sintomas menos frequentes (Yuan *et al.*, 2006, Banerjee *et al.*, 2010). A dispepsia é um sintoma muito generalizado entre a população, mas apenas 5 a 15% dos indivíduos com este sintoma apresentam úlcera péptica (Banerjee *et al.*, 2010).

Esta patologia é multifatorial, encontrando-se hoje em dia identificados os principais fatores de risco (Zapata-Colindres *et al.*, 2006).

2.1. Principais fatores de risco

➤ *Helicobacter pylori*

A *Helicobacter pylori*, inicialmente designada por *Campylobacter pylori*, foi descoberta por Marshall e Warren, em 1982 (Buck, 1990). É uma bactéria capaz de sobreviver em condições extremas como, por exemplo, no estômago. Para isso, produz uma enzima, a urease, que converte a ureia em amónia e bicarbonato, o que neutraliza a acidez estomacal à sua volta e permite a sua colonização e sobrevivência (Harbison e Dempsey, 2005).

A *Helicobacter pylori* afeta cerca de 60% da população mundial (Zapata-Colindres *et al.*, 2006). Embora a maioria dos indivíduos infetados não apresentem sintomatologia, cerca de 10% desenvolve úlceras pépticas (Peura, 1998). A sua identificação como agente causal principal das úlceras pépticas prende-se essencialmente com o facto de se ter verificado, em vários estudos clínicos, que após a erradicação da bactéria, as úlceras cicatrizavam e o aparecimento de recidivas diminuía drasticamente (mesmo sem a manutenção da supressão gástrica) (Mishra, 2012, Malfertheiner *et al.*, 2009, Lai e Sung, 2007).

A presença da bactéria no organismo traduz-se no aparecimento de uma inflamação crónica. A *Helicobacter pylori* aumenta a predisposição para o desenvolvimento de úlceras, quer por aumentar a secreção ácida (devido à produção de antigénios, fatores de virulência e mediadores de inflamação), quer por comprometer os mecanismos de defesa da mucosa (redução da camada de muco, diminuição do fluxo sanguíneo e interação com o epitélio gástrico) (Harbison e Dempsey, 2005, Yuan *et al.*, 2006).

A infeção por *Helicobacter pylori* está normalmente limitada na parte final do estômago, no antro ou piloro, e portanto na proximidade do duodeno. Esta localização deve-se ao facto desta ser uma zona de transição, com um gradiente de pH ótimo para a sua colonização (Lai e Sung, 2007). A severidade da infeção nesta zona, designada por gastrite antral, determina o risco de desenvolvimento das úlceras duodenais.

Estas úlceras são normalmente provocadas pela hipersecreção ácida que agride as células epiteliais da mucosa duodenal. A hipersecreção gástrica resulta da inflamação no antro do estômago, que leva à inibição da secreção de somatostatina e conseqüentemente ao aumento da libertação de gastrina. Por sua vez, a gastrina estimula as células parietais do corpo do estômago que secretam ácido clorídrico e pepsina. (Lai e Sung, 2007, Harbison e Dempsey, 2005, Malfertheiner, 2011). Além disso, a *Helicobacter pylori* converte a ureia em amónia, que promove o aumento do pH em redor das células G do estômago, que deixam de detetar a presença de ácido gástrico e continuam a libertar a gastrina (Malfertheiner, 2011).

A presença da bactéria diminui ainda a secreção do íão bicarbonato que seria essencial para neutralizar a acidez e assim diminuir a agressão por ela provocada (Harbison e Dempsey, 2005, Lai e Sung, 2007).

Além disso, alguns fatores de crescimento e de proteção da mucosa duodenal estão diminuídos na infecção por *Helicobacter pylori* (Lai e Sung, 2007).

O genoma da bactéria codifica ainda alguns fatores de virulência que estão envolvidos no processo de ulceração, nomeadamente as toxinas CagA, VacA e OipA e a adesina Bab2 (Harbison e Dempsey, 2005, Lai e Sung, 2007, Mishra, 2012). A proteína CagA é a mais significativa por desencadear uma resposta inflamatória proeminente devido à produção da citocina interleucina-8, rompimento das junções epiteliais estreitas e alteração fenotípica das células epiteliais gástricas (Lai e Sung, 2007, Yuan *et al.*, 2006).

A bactéria pode também difundir-se para o corpo do estômago e desencadear um processo inflamatório que danifica a mucosa gástrica, afetando este mecanismo de defesa natural. Ocorre então a libertação de mediadores e o recrutamento de células do processo inflamatório, nomeadamente de neutrófilos que, por sua vez, atraem linfócitos T e B, células do plasma e macrófagos (Lai e Sung, 2007, Harbison e Dempsey, 2005).

Além disso, a presença da *Helicobacter pylori* leva à produção de imunoglobulinas que, em vez de conduzirem à erradicação da bactéria, aumentam a lesão inflamatória da mucosa por se ligarem aos antígenos de superfície das células epiteliais gástricas.

A inflamação observada nesta parte do estômago impede o normal funcionamento das células epiteliais, que leva a uma redução da secreção gástrica e promoção de um ambiente ótimo para a colonização da *Helicobacter pylori*. Forma-se assim um ciclo vicioso que aumenta o risco de desenvolvimento de úlceras gástricas.

A Figura 2 esquematiza o processo de formação das úlceras duodenais e gástricas.

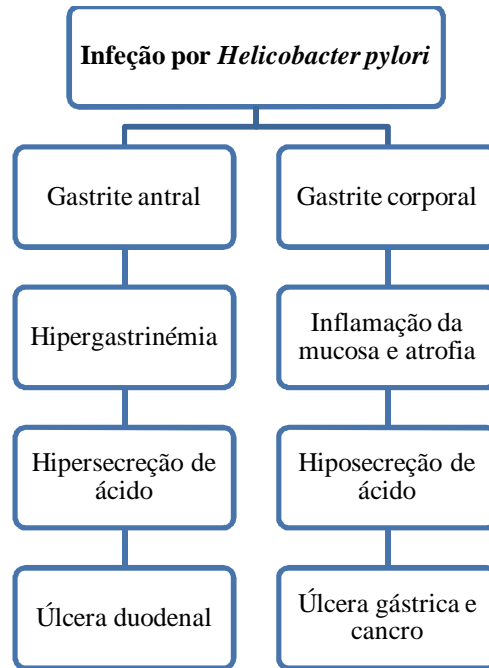


Figura 2: Relação entre a infecção por *Helicobacter pylori* e o desenvolvimento de úlceras gástricas e duodenais (Lai e Sung, 2007).

➤ Anti-inflamatórios não esteróides/Ácido acetilsalicílico

Os AINE's são também responsáveis pelo desenvolvimento das úlceras pépticas, verificando-se uma prevalência de 15% de úlceras gástricas e 10% de úlceras duodenais em consumidores crónicos deste tipo de fármacos (Harbison e Dempsey, 2005). Estes fármacos são largamente utilizados nos países ocidentais como analgésicos, anti-inflamatórios e antipiréticos (Russell, 2001, Lichtenberger *et al.*, 2006, Lanas e Ferrandez, 2006, Chan e Graham, 2004, Yuan *et al.*, 2006). O consumo continuado de baixas doses de AAS, para prevenção de acidentes cardiovasculares, constitui também um fator de risco para a lesão da mucosa gástrica (Yuan *et al.*, 2006).

Os AINE's inibem a enzima ciclo-oxigenase (COX) que, genericamente, é responsável pela produção de prostaglandinas, que protegem a mucosa gastroduodenal de agentes e condições que a possam danificar (Russell, 2001, Lichtenberger *et al.*, 2006). Existem duas isoformas desta enzima: a ciclo-oxigenase 1 (COX-1) que é permanentemente expressa pelo trato gastrointestinal e rins; e a ciclo-oxigenase 2 (COX-2) que é temporariamente expressa por citoquinas, fatores de crescimento e hormonas durante um processo inflamatório (Lichtenberger *et al.*, 2006, Russell, 2001).

A COX-1 tem um papel fundamental na produção de prostaglandinas, que protegem as células da mucosa gastroduodenal, e está envolvida na homeostasia vascular, manutenção do normal funcionamento dos rins e das funções fisiológicas de outras células (Russell, 2001).

Os AINE's convencionais não são seletivos, obtendo o efeito anti-inflamatório desejado pela inibição da COX-2 mas também efeitos adversos, nomeadamente ao nível do trato gastrointestinal, pela inibição da COX-1. Assim, surgiu a necessidade de desenvolver AINE's seletivos para a isoforma COX-2 (coxibs) de forma a evitar os efeitos adversos comuns dos AINE's convencionais (Russell, 2001, Lichtenberger *et al.*, 2006). Os coxibs estão associados ao aparecimento de menos úlceras (sem e com complicações) e a menos hemorragias gastrointestinais (Yuan *et al.*, 2006).

Os AINE's são também inibidores dos tromboxanos, comprometendo assim a função plaquetária e favorecendo o aparecimento de hemorragias (Yuan *et al.*, 2006).

Os indivíduos que consomem este tipo de fármacos têm portanto uma maior predisposição para desenvolverem complicações associadas à patologia, nomeadamente, hemorragia e perfuração (Harbison e Dempsey, 2005).

A relação entre os AINE's e a *Helicobacter pylori* não é ainda perfeitamente conhecida. Contudo, Tang *et al* demonstrou que a infeção por *Helicobacter pylori* aumenta o risco de desenvolvimento de úlcera péptica em indivíduos que consomem AINE's e que estes dois fatores de risco atuam em sinergismo, provocando um dano maior quando associados do que aquele que ocorre quando atuam isoladamente (Tang *et al.*, 2012). Huang *et al* demonstrou igualmente que o desenvolvimento de úlcera péptica é mais frequente em indivíduos utilizadores de AINE's e infetados por *Helicobacter pylori* do que em indivíduos sem infeção (Huang *et al.*, 2002). Nenhum dos dois estudos conseguiu determinar eficientemente se, em utilizadores de AINE's, a infeção por *Helicobacter pylori* aumenta o risco de úlcera gástrica e duodenal de forma diferencial.

2.2. Outros fatores etiológicos

Existem doze fatores etiológicos descritos responsáveis pelo desenvolvimento das úlceras pépticas, que incluem a *Helicobacter pylori*, o consumo continuado de AINE's e as úlceras de etiologia rara. (Niv e Boltin, 2012).

As úlceras pépticas idiopáticas são aquelas cujo agente etiológico é desconhecido. As úlceras pépticas desenvolvem-se devido à perda do equilíbrio existente entre os fatores que agredem e os que protegem a mucosa gástrica sendo, neste caso, este desequilíbrio provocado por um fator incógnito.

Os fatores etiológicos das úlceras pépticas de etiologia rara estão descritos na Figura 3:

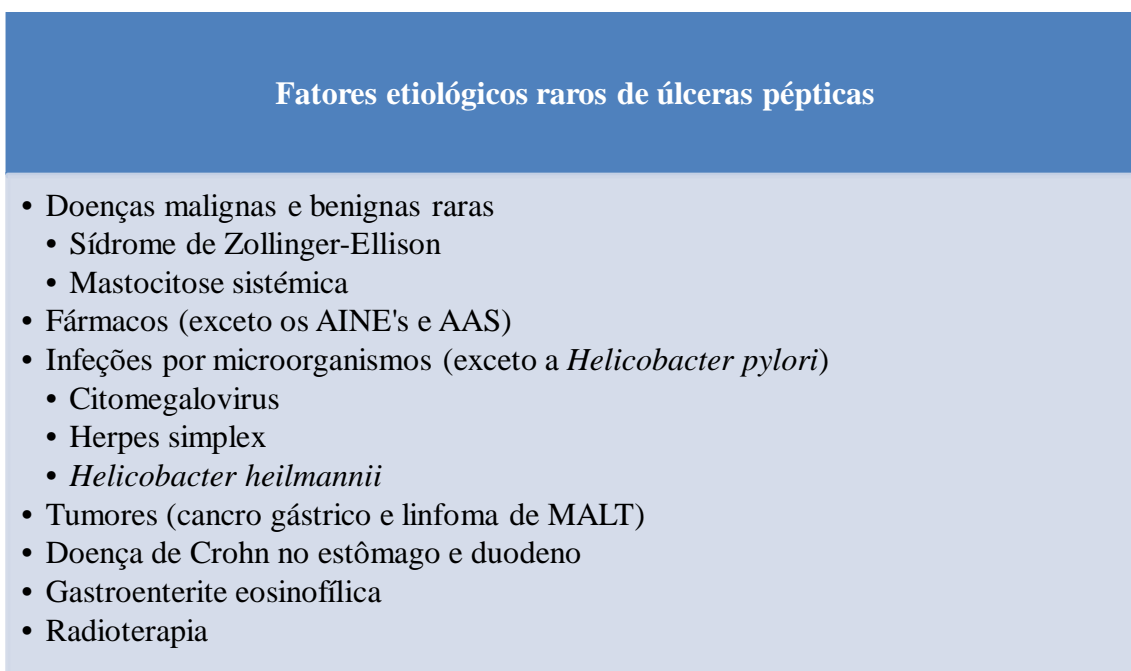


Figura 3: Fatores etiológicos raros de úlceras pépticas (Niv e Boltin, 2012).

A **síndrome de Zollinger-Ellison** é uma doença rara cuja incidência é inferior a 1% (Yoon *et al.*, 2013). É uma patologia caracterizada pela produção de gastrina por um tumor endócrino, que resulta numa hipersecreção de ácido gástrico e ulceração da mucosa do trato gastrointestinal (Wilcox *et al.*, 2011, Rehfeld *et al.*, 2011). A **mastocitose sistêmica** consiste na acumulação anormal de mastócitos nos órgãos e

tecidos. A libertação de grande quantidade de mediadores químicos é responsável por diversos efeitos nos órgãos-alvo, nomeadamente pelo desenvolvimento de úlceras na mucosa do trato gastrointestinal (Maluf, 2009).

O consumo de alguns **fármacos**, nomeadamente de cloreto de potássio, bifosfonatos e anfetaminas favorecem o processo de ulceração (Jones, 2006).

O **citomegalovirus** é o agente infeccioso mais comum após o transplante de órgãos. Este vírus pode ser encontrado e transmitido pela exposição a sangue, saliva, urina, lágrimas, fezes, leite materno, secreções respiratórias, esperma e secreções cervicais. Entre outros efeitos adversos, pode provocar problemas gastrointestinais como diarreia, dor abdominal e úlceras pépticas (Beam e Razonable, 2012). O **Herpes simplex** é responsável por infeções ligeiras a graves dependendo do local de infeção. O herpes oral é o mais comum. Contudo, podem provocar lesões também a nível do esófago que se caracterizam por úlceras arredondadas que podem atingir dimensões consideráveis (Robertson *et al.*, 2009). A **Helicobacter heilmannii** é uma bactéria que está frequentemente presente na mucosa gástrica de cães, gatos e porcos e que pode ser transmitida para humanos, especialmente para crianças. Nos humanos, a bactéria pode provocar gastrite crónica, úlcera péptica, cancro gástrico e linfoma de MALT (Iwanczak *et al.*, 2012).

O **cancro gástrico** e o **linfoma de MALT** estão intimamente relacionado com as úlceras pépticas. A **Helicobacter pylori** é o agente causal principal destas duas patologias. A infeção provoca uma inflamação crónica da mucosa gástrica o que impede o normal funcionamento das células parietais. A consequente gastrite e atrofia das mesmas, acompanhada da hipocloridria, favorecem o desenvolvimento de úlceras gástricas e cancro (Malferttheiner, 2011). O linfoma de MALT provoca lesões ulcerativas, gastrite eritematosa, erosões e pólipos especialmente no antro do estômago. O linfoma inicial tem aspeto de lesão ulcerativa enquanto o estadio mais avançado apresenta um aspeto do tipo carcinomatoso (Costa *et al.*, 2010).

A **doença de Crohn** é uma doença inflamatória crónica que pode afetar qualquer parte do tubo digestivo. As localizações mais comuns são a parte terminal do intestino delgado e o intestino grosso. Pensa-se que a resposta inflamatória é provocada por um vírus ou bactéria que provoca uma resposta imunológica exagerada no

organismo. Como complicações da doença podem surgir úlceras, fístulas, oclusão intestinal, entre outros (Sped, 2013).

A **gastroenterite eosinofílica** é uma doença rara caracterizada pela existência de um infiltrado inflamatório eosinofílico em, pelo menos, um segmento do aparelho digestivo. Os eosinófilos podem libertar substâncias que danificam a mucosa do tubo digestivo e causam ulcerações (Lima *et al.*, 2012).

Por fim, a **radioterapia** provoca danos na mucosa gástrica e portanto é também uma das causas para o desenvolvimento de úlceras pépticas (Koide *et al.*, 2001).

3. Complicações

As úlceras pépticas podem ser eficientemente tratadas, especialmente no estado inicial da patologia. Contudo, em alguns casos, podem-se mostrar resistentes ao tratamento e evoluir com complicações.

As úlceras pépticas com complicações estão normalmente associadas ao consumo de AINE's/AAS e são mais prevalentes na população envelhecida. Apesar da prevalência das úlceras pépticas sem complicações estar a diminuir nos últimos anos, o mesmo não acontece com as úlceras com complicações que contribuem grandemente para o aumento dos custos diretos e indiretos associados à patologia (Lau *et al.*, 2011).

As complicações mais frequentes são a hemorragia e a perfuração (Christensen *et al.*, 2007, Castro Fernandez *et al.*, 2004, Lau *et al.*, 2011), estando também descritos casos de penetração e obstrução (Banerjee *et al.*, 2010, Damjanov, 2006).

A **hemorragia** é uma complicação que resulta, na maioria das vezes, em hospitalização ou até mesmo, em cerca de 10% dos casos, em morte (Ruigomez *et al.*, 2000, Christensen *et al.*, 2007, Chung *et al.*, 2012, Sung, 2006, Thomsen *et al.*, 2006). É uma complicação mais frequente da úlcera gástrica do que da úlcera duodenal (Halland *et al.*, 2011).

A maioria das hemorragias para espontaneamente e necessita apenas de terapia de suporte. As remanescentes são continuadas e recorrentes e são a maior causa de mortalidade (Sung, 2006).

A **perfuração** constitui também uma complicação da úlcera péptica e apresenta uma taxa de mortalidade de 10-40% (Thorsen *et al.*, 2013).

Alguns dos fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento desta complicação são o atraso no tratamento, a idade avançada, a existência de doenças concomitantes e o consumo de AINE's. O atraso no diagnóstico e, conseqüentemente no tratamento, é o fator mais relevante uma vez que um atraso de mais de vinte e quatro horas aumenta bastante os casos de complicações e a letalidade. A intervenção cirúrgica atempada aumenta as taxas de sobrevivência (Kocer *et al.*, 2007).

Outros fatores que podem favorecer o aparecimento de perfuração são o consumo de tabaco e álcool e a história prévia de úlcera péptica. A *Helicobacter pylori* não se apresenta como um dos agentes causais mais revelantes nas úlceras com perfuração (Gisbert *et al.*, 2004).

O sintoma mais frequente da úlcera péptica com perfuração é a dor abdominal aguda, seguindo-se as náuseas e os vômitos. Cerca de uma a cinco horas após a perfuração, o conteúdo estomacal pode invadir a cavidade abdominal, provocando um certo alívio sintomático e dificultando o diagnóstico. No entanto, cerca de doze horas após a perfuração, o indivíduo pode desenvolver uma peritonite com calafrios, febre e sepsis intestinal que, se não for tratada, pode evoluir para sepsis generalizada e até morte (Suriya *et al.*, 2012).

A **penetração** consiste na erosão da mucosa do estômago ou duodeno e extrapolação da úlcera para outros órgãos adjacentes, nomeadamente, para o fígado, baço e pâncreas (Damjanov, 2006, Banerjee *et al.*, 2010).

O tratamento das úlceras pode estar associado a uma cicatrização extensiva da zona do piloro e/ou duodeno, provocando então uma **obstrução** destas zonas. Os indivíduos com esta complicação apresentam essencialmente perda de apetite e perda de peso, dor epigástrica, edema, náuseas e vômitos (Banerjee *et al.*, 2010, Damjanov, 2006).

4. Diagnóstico

Existem alguns sinais e sintomas característicos da úlcera péptica nomeadamente a dor epigástrica, a dor pós-prandial, a dor noturna, a anemia, a perda de peso e os vómitos. Contudo, nalguns casos as úlceras pépticas são silenciosas e não provocam grande sintomatologia (Yuan *et al.*, 2006). Assim, a ausência de dor não implica ausência de úlcera péptica, pelo que um diagnóstico assertivo é fundamental.

Como já foi referenciado, a infeção por *Helicobacter pylori* e o consumo de AINE's/AAS são os agentes causais mais frequentes das úlceras pépticas. Contudo, não existem sintomas específicos de úlceras pépticas provocadas por um ou por outro agente causal. A avaliação da história clínica do doente permite detetar um consumo frequente de AINE's/AAS e a deteção da presença da bactéria pode ser realizada através de vários meios de diagnóstico (Yuan *et al.*, 2006).

Na prática clínica atual, utiliza-se a estratégia “teste e tratamento” que consiste na deteção da presença da *Helicobacter pylori* com um teste não invasivo, seguida da erradicação da mesma se o resultado for positivo (Malfertheiner *et al.*, 2012, Yuan *et al.*, 2006). Esta estratégia é aplicada em indivíduos com dispepsia, com baixo risco de cancro do estômago, abaixo de uma determinada idade que é característica de cada localização e sem os designados “sinais de alarme” (perda de peso, disfagia, evidente hemorragia gastrointestinal, volume abdominal e anemia ferropénica). Esta estratégia evita custos, inconvenientes e desconforto para o doente (Malfertheiner *et al.*, 2012). Em Portugal, a erradicação da bactéria após um resultado positivo é aplicada nos indivíduos com doença ulcerosa péptica ativa, incluindo casos complicados com hemorragia digestiva alta, ou com história pessoal da doença (Gastrenterologia, 2008).

Os testes não invasivos para a deteção da infeção por *Helicobacter pylori* incluem o teste respiratório com ureia-C¹³ ou C¹⁴, o teste de antigénio fecal e a sorologia (Castro Fernandez *et al.*, 2004, Yuan *et al.*, 2006). Os mais utilizados são: o teste respiratório com ureia-C¹³ e o teste de antigénio fecal (Malfertheiner *et al.*, 2012, Gastrenterologia, 2008).

O teste respiratório com ureia-C¹³ apresenta uma sensibilidade de 88-95% e uma especificidade de 95-100% para infecções ativas de *Helicobacter pylori* (Malfertheiner *et al.*, 2012). O resultado é influenciado pelo uso de IBP's e de antibióticos, que inibem a atividade da urease da bactéria e assim diminuem a sensibilidade e especificidade do teste (Yuan *et al.*, 2006).

O teste de antigénio fecal também é uma possibilidade e apresenta sensibilidade de 94% e especificidade de 92% (Malfertheiner *et al.*, 2012).

O diagnóstico em indivíduos que não cumpram as condições para se poder utilizar com segurança a estratégia anterior, passa a ser realizado segundo a estratégia “endoscopia e tratamento” (Malfertheiner *et al.*, 2012).

A endoscopia digestiva alta permite a visualização da mucosa do esófago, estômago e duodeno. As endoscopias são mais vantajosas que os raios-x uma vez que permitem a visualização direta, a aquisição de tecido e até intervenções terapêuticas (Banerjee *et al.*, 2010).

Alguns testes com endoscopia, especificamente o teste rápido da urease e o exame histológico, estão associados a um elevado número de falsos-negativos no diagnóstico da infeção por *Helicobacter pylori* em indivíduos com úlcera péptica hemorrágica. Nestes indivíduos, a distribuição da bactéria no estômago é heterogénea pelo que a biópsia pode não ser eficaz se não conseguir recolher uma amostra de tecido infetado (Gisbert *et al.*, 2007, Yuan *et al.*, 2006). O teste rápido da urease é igualmente influenciado pelo uso de IBP's e de antibióticos (Yuan *et al.*, 2006).

O teste sorológico, que deteta a presença de anticorpos anti-*Helicobacter pylori*, não pode ser utilizado para detetar uma infeção ativa e o teste de PCR obtém muitos falsos-positivos, apesar de possuir uma elevada sensibilidade (Yuan *et al.*, 2006).

O exame cultural possibilita testar a sensibilidade da bactéria aos antibióticos sendo de extrema importância para avaliar possíveis resistências à claritromicina, habitualmente utilizada no tratamento da infeção (Malfertheiner *et al.*, 2012).

Quando a existência de úlcera péptica já é conhecida, a endoscopia é utilizada para diagnóstico diferencial de complicações ou outras patologias relacionadas. As

úlceras duodenais não estão habitualmente associadas a neoplasias malignas, ao contrário das úlceras gástricas, que predispõem o aparecimento deste tipo de patologias, nomeadamente adenocarcinomas gástricos (Banerjee *et al.*, 2010). Neste caso, a endoscopia deve ser acompanhada de biópsia, ou seja, com recolha de parte de tecido ou células lesionadas para posterior análise (Yuan *et al.*, 2006). Nos indivíduos com úlceras pépticas hemorrágicas, a endoscopia pode ser utilizada como meio de diagnóstico e de tratamento (Banerjee *et al.*, 2010).

5. Evolução fármaco-terapêutica no tratamento da úlcera péptica

No século XVII, os fisiologistas já suspeitavam da presença de ácido no estômago humano. A suspeita foi mais tarde confirmada por William Beaumont, em meados de 1800, quando isolou o ácido clorídrico do suco gástrico humano (Toneto *et al.*, 2011). A compreensão da fisiologia da digestão foi evoluindo e, em 1904, a identificação do papel do nervo vago na secreção de ácido gástrico durante a digestão valeu a Ivan Pavlov, a atribuição do Prémio Nobel da Medicina. Nesta época, começou a prevalecer a ideia de que o excesso de ácido gástrico era responsável pelo desenvolvimento de úlceras pépticas, uma vez que a maioria dos indivíduos afetados apresentava sinais de hipercloridria. Em 1910, como resultado das suas experiências, Karl Schwarz celebrou a expressão “*no acid, no ulcer*” (Toneto *et al.*, 2011, Gustafson e Welling, 2010).

Deste modo, o primeiro tratamento a ser instituído consistiu na administração de preparações de substâncias antiácidas: bicarbonato de sódio, magnésio, alumínio ou bismuto (Toneto *et al.*, 2011). A terapêutica permitia a melhoria dos sintomas, nomeadamente a redução da dor, mas o tratamento das úlceras era ineficaz e as recidivas eram frequentes e associadas a complicações (Toneto *et al.*, 2011, Thompson, 1978).

A cirurgia tornou-se então preferencial para inibir a secreção gástrica (Toneto *et al.*, 2011, Thompson, 1978). A gastrectomia parcial, para redução do número de células epiteliais e consequente diminuição da produção de ácido gástrico, apresentava uma taxa de mortalidade inferior a 3% e menos de 10% dos indivíduos submetidos a este

procedimento apresentavam recidivas. Contudo, as complicações pós-operatórias e as sequelas a longo prazo eram inevitáveis (Toneto *et al.*, 2011). Um procedimento cirúrgico alternativo foi introduzido por Lester Dragstedt, na década de 40 - a vagotomia (Gustafson e Welling, 2010). No entanto, também neste caso ocorriam efeitos secundários, nomeadamente atraso no esvaziamento gástrico, vômitos, diarreia e aparecimento de cálculos biliares (Gustafson e Welling, 2010). Durante os anos que se seguiram, os procedimentos cirúrgicos foram-se aperfeiçoando e, na década de 70, surgiu a vagotomia altamente seletiva. Este procedimento apresentou uma taxa de mortalidade de apenas 0,34% e uma percentagem de recidivas de 5% em 5.000 indivíduos operados, com uma taxa reduzida de complicações tardias (Toneto *et al.*, 2011). Os procedimentos cirúrgicos eram maioritariamente utilizados para tratamento das úlceras não responsivas ao tratamento medicamentoso ou das úlceras com complicações, como hemorragia ou perfuração (Toneto *et al.*, 2011).

Com a descoberta de que a secreção gástrica era controlada por diversos mediadores químicos, na década de 70, surgiu o tratamento farmacológico efetivo com o aparecimento dos ARH₂ (Gustafson e Welling, 2010, Toneto *et al.*, 2011).

O sistema gastrointestinal possui a sua própria rede neuronal - o sistema nervoso entérico. Os plexos que o constituem possuem neurónios que libertam acetilcolina (os neurónios pós ganglionares vagais) principalmente como resposta a estímulos visuais, olfativos e gustativos, dando-se início à secreção de ácido gástrico com a libertação deste neurotransmissor (Mcphee e Ganong, 2007). A acetilcolina liga-se aos recetores muscarínicos específicos (M₃), existentes na membrana basolateral das células parietais do corpo e fundo do estômago, e ativa a bomba H⁺, K⁺ - ATPase, por uma via dependente do cálcio. A ativação da bomba de protões promove a libertação de iões H⁺ para o lúmen estomacal, necessários para a formação de ácido clorídrico. Por outro lado, estimula também a libertação de histamina pelas células enterocromafins-símiles (CES) do fundo gástrico e de gastrina pelas células G do antro do estômago. A histamina libertada liga-se aos recetores H₂ das membranas das células parietais e ativa a bomba de protões por meio de uma via dependente do AMPcíclico. A gastrina, também estimulada pelos alimentos, liga-se aos recetores CCK₂ das mesmas células ativando a bomba de protões e ainda estimula a libertação de histamina (Goodman *et al.*, 2001,

Mcphee e Ganong, 2007). A Figura 4 esquematiza a ação destes três mediadores químicos sob a bomba de prótons e consequentemente sob a produção de ácido gástrico.

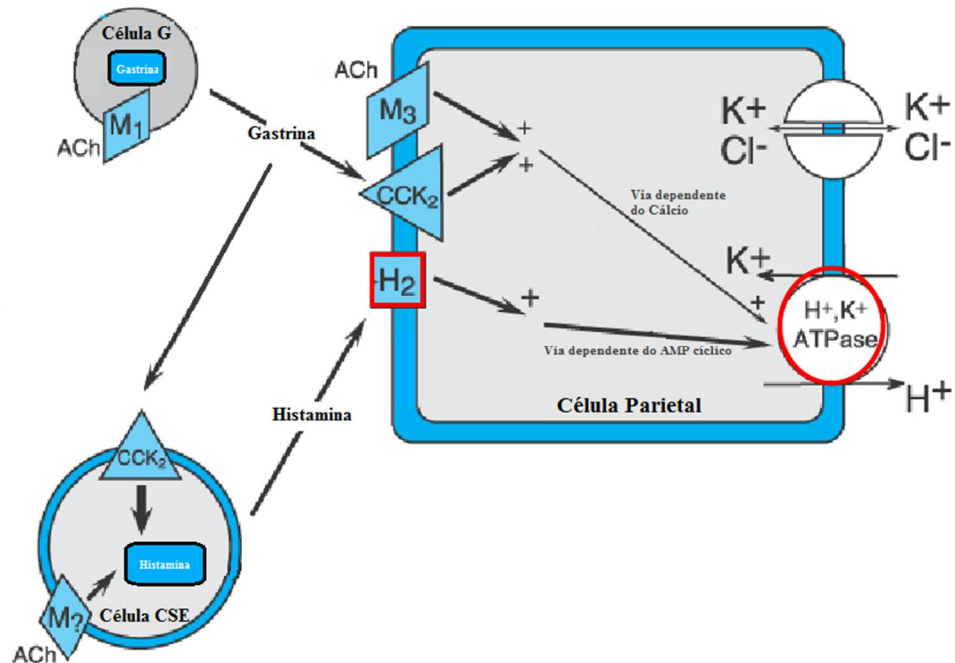


Figura 4: Esquematização da ação da acetilcolina (ACh), histamina e gastrina sob a bomba H^+ , K^+ - ATPase (adaptado de (Goodman *et al.*, 2001)).

A manipulação molecular da histamina (Figura 5) resultou no aparecimento dos ARH_2 que competem com a mesma, de forma reversível, pela ligação aos receptores H_2 e bloqueiam os efeitos da acetilcolina e da gastrina (Mcphee e Ganong, 2007). Assim, bloqueiam a secreção de ácido a nível basal e por isso são mais eficazes na inibição da secreção ácida noturna e ainda, de uma forma menos intensa, a secreção ácida estimulada pelos alimentos (Goodman *et al.*, 2001, Katzung, 2007). A utilização destes fármacos reduziu significativamente a realização dos procedimentos cirúrgicos (Toneto *et al.*, 2011).

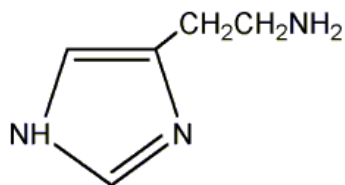


Figura 5: Estrutura química da histamina (Goodman *et al.*, 2001).

A cimetidina (Figura 6) foi o primeiro ARH₂ a ser comercializado e apresentava uma eficácia terapêutica elevada, observando-se uma taxa de cura de 70 a 92% das úlceras duodenais e 70 a 100% das úlceras gástricas (Gustafson e Welling, 2010). O titular da Autorização de Introdução no Mercado foi a Decomed Farmacêutica, S.A., a 17 de Agosto de 1977 (Infarmed, 2013).

Posteriormente, surgiu a ranitidina (Figura 6) a qual se mostrou 5 a 10 vezes mais potente na inibição da secreção de ácido gástrico que a cimetidina. Mesmo em concentrações inferiores, elevou a taxa de tratamento de úlceras pépticas e diminuiu a incidência de recidivas (Brogden *et al.*, 1982). A famotidina (Figura 6) apresenta uma potência muito superior à dos dois fármacos anteriores enquanto a nizatidina (Figura 6) possui potência equivalente à ranitidina (Goodman *et al.*, 2001).

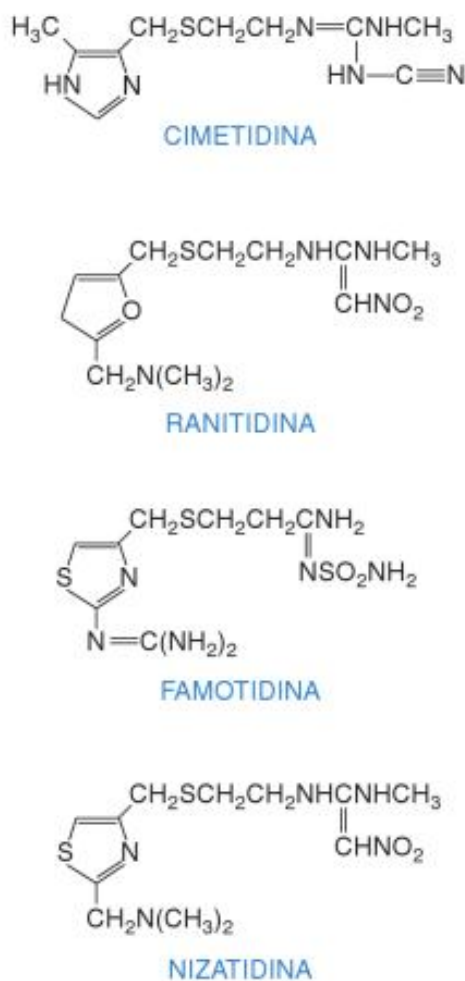


Figura 6: Estruturas químicas da cimetidina, ranitidina, famotidina e nizatidina (Goodman *et al.*, 2001).

Estas quatro substâncias ativas são rapidamente absorvidas pelo intestino. A nizatidina apresenta uma biodisponibilidade oral de aproximadamente 100% enquanto as restantes sofrem o efeito da primeira passagem e conseqüentemente apresentam uma biodisponibilidade menor (Katzung, 2007). O tempo de meia-vida plasmática pode variar de 1,1 a 4,0 horas e a duração do efeito terapêutico de 6 a 12 horas. Uma pequena parte dos fármacos sofre metabolismo hepático mas a totalidade é excretada pelos rins, pelo que a dosagem a ser administrada deve ser adaptada em doentes renais (Goodman *et al.*, 2001). Ao contrário da cimetidina, os restantes três fármacos praticamente não produzem efeitos antiandrogênicos e portanto não existe a possibilidade de provocarem ginecomastia nos homens e galactorreia nas mulheres, nem alteram o metabolismo hepático dos fármacos (Goodman *et al.*, 2001). A cimetidina liga-se fortemente ao

citocromo P450 pelo que pode aumentar os níveis dos fármacos metabolizados por esta via, especialmente os metabolizados pelas enzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4 (Katzung, 2007). O fármacos mais afetados incluem: a varfarina, a fenitoína, alguns antagonistas dos recetores β -adrenérgicos, a quinidina, a cafeína, algumas benzodiazepinas, os antidepressivos tricíclicos, a teofilina, o clordiazepóxido, a carbamazepina, o metronidazol, os bloqueadores dos canais de cálcio e as sulfonilureias (Goodman *et al.*, 2001).

As propriedades farmacocinéticas dos diferentes ARH₂ estão resumidas na tabela seguinte (Tabela1):

Tabela 1: Comparação das propriedades farmacocinéticas dos ARH₂ (Goodman *et al.*, 2001).

Propriedades Farmacocinéticas	Cimetidina	Ranitidina	Famotidina	Nizatidina
Biodisponibilidade (%)	80	50	40	>90
Potência relativa	1	5-10	32	5-10
Tempo de meia-vida plasmática (h)	1,5-2,3	1,6-2,4	2,5-4,0	1,1-1,6
Duração aproximada do efeito terapêutico (h)	6	8	12	8
Efeito relativo na atividade do citocromo P450	1	0,1	0	0

Os ARH₂ possuem, na generalidade, uma janela terapêutica alargada, poucos efeitos secundários e boa tolerância por parte do organismo humano (Dammann *et al.*,

1987). A incidência dos efeitos adversos é baixa mas os mais comuns incluem: diarreia, cefaleias, tonturas, fadiga, dores musculares e obstipação (Goodman *et al.*, 2001).

Contudo, após o término do tratamento com os ARH₂, as recidivas são muito frequentes. A manutenção da administração destes fármacos, durante 5 ou mais anos, mostrou-se segura e bem tolerada pelos doentes e permitiu diminuir as recorrências ou, pelo menos, a sua sintomatologia e as complicações (Wormsley, 1988, Penston e Wormsley, 1992).

Mais recentemente surgiram os IBP's que mostraram ser potentes bloqueadores da produção do ácido gástrico. Atualmente, existem cinco fármacos pertencentes a esta classe: omeprazol (Figura 7), lansoprazol (Figura 7), rabeprazol (Figura 7), pantoprazol (Figura 7) e esomeprazol.

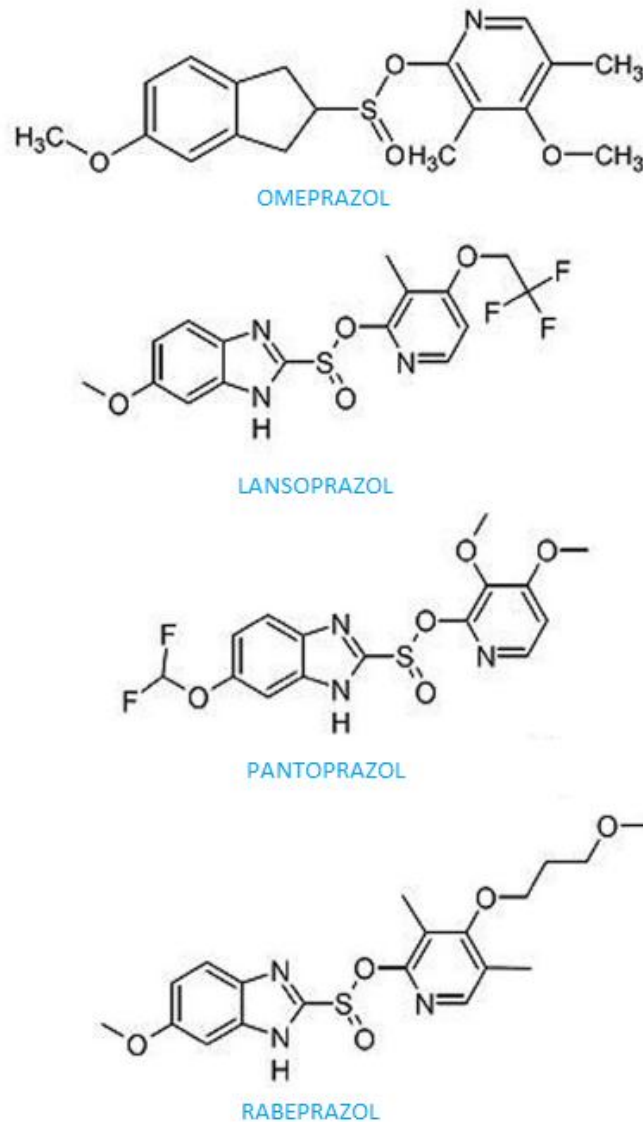


Figura 7: Estruturas químicas do omeprazol, lansoprazol, pantoprazol e rabeprazol (adaptado de (Lourenço *et al.*, 2010).

Os IBP's são α -piridilmetilsulfonil benzimidazóis com diferentes substituições nos grupos piridina e benzimidazol. São pró-fármacos que necessitam de um meio ácido para serem ativados. Como são bases fracas, acumulam-se nos canalículos secretores de ácido das células parietais e a sua ativação ocorre através da reação entre os fármacos e os iões H^+ com formação de uma sulfenamida tetracíclica (forma ativada). Esta liga-se irreversivelmente, por meio de ligações covalentes, ao grupo sulfidril do resíduo cisteína do domínio extracelular da bomba H^+ , K^+ - ATPase das células parietais, inibindo assim a sua atividade (Figura 8). Quando administrados em doses suficientes, a

produção de ácido só é iniciada após a síntese e introdução de novas moléculas de cisteína na membrana luminal (Goodman *et al.*, 2001, Lourenço *et al.*, 2010). Os IBP's bloqueiam a fase final do processo de secreção ácida, independentemente de qualquer tipo de estimulação das células parietais (Stedman e Barclay, 2000). A produção diária de ácido gástrico pode ser diminuída em cerca de 95% (Goodman *et al.*, 2001, Lourenço *et al.*, 2010).

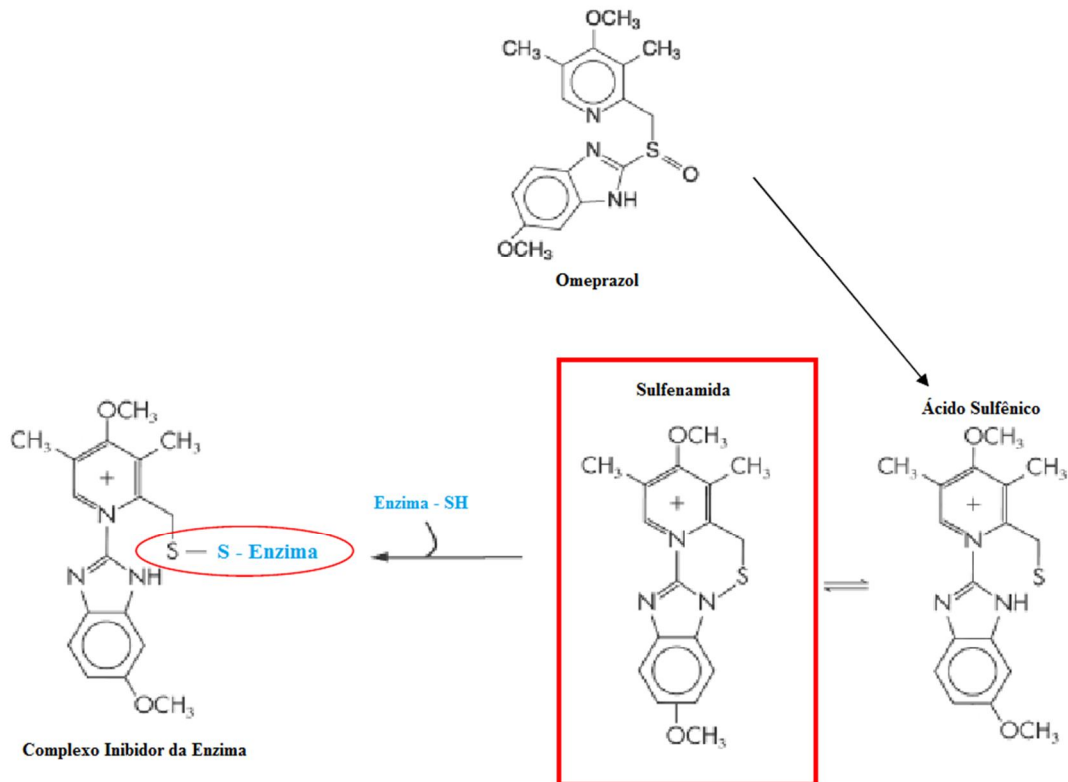


Figura 8: Mecanismo de ação dos IBP's (Lourenço *et al.*, 2010).

O primeiro IBP a ser comercializado foi o omeprazol que apresentava uma eficácia terapêutica bastante elevada e por isso tornou-se um dos fármacos mais vendidos a nível mundial (Gustafson e Welling, 2010). Este fármaco foi apresentado no Congresso Mundial de Gastroenterologia, em 1982 (Toneto *et al.*, 2011) e ficou disponível em 1989 (Stedman e Barclay, 2000). Com base no seu sucesso de vendas foram desenvolvidas moléculas análogas através de substituições no grupo piridina e/ou benzimidazol, nomeadamente o lansoprazol, o pantoprazol e o rabeprazol (Lourenço *et al.*, 2010).

As propriedades farmacocinéticas destes fármacos estão resumidas na tabela seguinte (Tabela 2):

Tabela 2: Comparação das propriedades farmacocinéticas dos IBP's (adaptado de (Stedman e Barclay, 2000)).

Propriedades Farmacocinéticas	Omeprazol 20 mg	Pantoprazol 40 mg	Lansoprazol 30 mg	Rabeprazol 20 mg
Biodisponibilidade (%)	35-65	77	80-91	
Concentração sérica máxima (µg/mL)	0,08-8	1,1-3,3	0,6-1,2	0,41
Tempo para atingir a concentração sérica máxima (h)	1-3	2-4	1,3-2,2	3,1
Área sob a curva de concentração plasmática-tempo (µg.h/mL)	0,2-1,2	2-5	1,7-5	0,8
Tempo de meia-vida plasmática (h)	0,6-1	0,9-1,9	0,9-1,6	1
Ligação às proteínas plasmáticas (%)	95	98	97-99	95-98

Na generalidade, os IBP's são rapidamente absorvidos no duodeno. A biodisponibilidade varia consoante o fármaco: o omeprazol apresenta uma percentagem de 35% numa dose inicial e pode aumentar para os 65% com administrações repetidas provavelmente devido ao aumento da sua estabilidade com o aumento do pH ao longo

das sucessivas administrações. O pantoprazol e o lansoprazol apresentam uma biodisponibilidade superior e constante (Stedman e Barclay, 2000). Estes fármacos são pouco solúveis em água e extremamente lábeis em pH ácido o que constituiu uma limitação inicial à sua administração oral. Foram então desenvolvidas formas farmacêuticas com um revestimento entérico para dissolução dos fármacos em pH alcalino, evitando a degradação dos mesmos no ácido gástrico (Goodman *et al.*, 2001, Lourenço *et al.*, 2010).

A concentração sérica máxima atingida pelos fármacos não está relacionada com o grau de supressão ácida mas sim com a taxa de passagem do fármaco para o trato gastrointestinal, com a libertação do fármaco da sua forma farmacêutica e com o pH intraduodenal. O omeprazol e o pantoprazol são os fármacos que conseguem atingir valores superiores ao fim de poucas horas. O pantoprazol e o lansoprazol apresentam-se como sendo os fármacos com maior capacidade de inibição gástrica (Stedman e Barclay, 2000). A inibição máxima não é sentida logo após a primeira administração uma vez que estes fármacos só exercem o seu efeito nas células parietais cujas bombas de prótons estão ativas, havendo cerca de 25% das células parietais que escapam à inibição inicial (Stedman e Barclay, 2000).

O tempo de meia-vida plasmática varia entre 0,6 e 1,9 h mas não está diretamente relacionado com a duração de ação dos fármacos. Estes apresentam uma inibição da secreção ácida durante 24 a 72 h devido à ligação irreversível da sulfenamida à bomba de prótons (Stedman e Barclay, 2000, Goodman *et al.*, 2001). O rabeprazol apresenta uma inibição mais rápida mas também uma duração de efeito menor pelo facto de ser convertido na sua forma ativada e dissociado da bomba de prótons mais rapidamente do que os restantes fármacos (Stedman e Barclay, 2000).

Os IBP's ligam-se amplamente às proteínas plasmáticas (>95%) e são extensamente metabolizados no fígado pelo complexo citocromo P450 (especialmente pelas enzimas CYP2C19 e CYP3A4). Por inibirem algumas enzimas deste complexo, a depuração de alguns fármacos fica comprometida como, por exemplo, de algumas benzodiazepinas, da varfarina, da fenitoína, entre outros (Goodman *et al.*, 2001). A metabolização do rabeprazol não é exclusivamente feita pelo citocromo P450 visto que uma parte é realizada por uma via não enzimática (Ma e Wang, 2013). A administração

concomitante de fármacos que diminuam a acidez gástrica, como antiácidos e ARH₂, pode reduzir a eficácia terapêutica dos IBP's por necessitarem de um ambiente ácido para serem ativados (Goodman *et al.*, 2001).

O omeprazol é uma mistura racêmica de isômeros R e S. Com a continuação da pesquisa e a realização de estudos farmacocinéticos, descobriu-se que o metabolismo hepático do fármaco realizava-se de forma diferenciada para os dois enantiômeros e que a forma S apresentava um metabolismo mais lento que a forma R. A forma S – o esomeprazol – apresenta uma melhor biodisponibilidade, um melhor efeito terapêutico e menos efeitos colaterais que a mistura racêmica (Lourenço *et al.*, 2010).

Este grupo fármaco-terapêutico causa poucos efeitos adversos sendo, os mais comuns, as náuseas, as dores abdominais, a obstipação, a flatulência e a diarreia (Goodman *et al.*, 2001).

Uma vez que a inibição da secreção ácida conseguida é maior e mais prolongada do que a obtida pelos ARH₂, os IBP's passaram a ser os fármacos de eleição para o tratamento das úlceras pépticas (Malfertheiner *et al.*, 2009, Toneto *et al.*, 2011, Gustafson e Welling, 2010).

O elevado número de recidivas observado após o tratamento antiácido com as opções existentes até à data e a diminuição das mesmas quando o tratamento era realizado com sais de bismuto levantaram algumas suspeitas no que respeita à etiologia da doença. Em 1982, Warren e Marshall descobriram uma bactéria denominada *Campylobacter pylori* e a sua forte relação como agente causal de úlceras pépticas, especialmente as duodenais (Buck, 1990). Quando o tratamento da úlcera péptica era efetuado com sais de bismuto em vez de cimetidina, o número de recorrências era menor uma vez que estes apresentam atividade antibacteriana contra o microorganismo (Spector e Vesell, 2006). A bactéria é atualmente denominada de *Helicobacter pylori*. A sua erradicação mostrou-se importante para o tratamento e diminuição das recidivas das úlceras pépticas pelo que a obtenção de uma terapêutica segura e eficaz necessitou de muita investigação nos anos que se seguiram.

6. Tratamento atual da úlcera péptica

6.1. Úlceras provocadas por *Helicobacter pylori*

A erradicação da bactéria *Helicobacter pylori* consegue elevar a taxa de cura das úlceras pépticas para cima dos 90% (Malfertheiner *et al.*, 2012). Além disso, diminui as úlceras e as hemorragias recorrentes e torna-se economicamente mais favorável quando comparada com o tratamento crónico com antissecretores (Ables *et al.*, 2007). Consiste genericamente na combinação de fármacos antibacterianos com fármacos antissecretores (Malfertheiner *et al.*, 2009).

O aumento das resistências da *Helicobacter pylori* à claritromicina condiciona o tipo de tratamento a utilizar. Na Europa, a taxa de resistência global à claritromicina aumentou de 9 para 17,6%, entre 1998 e 2009 (Malfertheiner *et al.*, 2012). Nos países do centro, oeste e sul do continente, a taxa de resistência a este antibiótico é maioritariamente superior a 20% enquanto, no norte, a taxa é inferior a 10% (Malfertheiner *et al.*, 2012). Deste modo, é necessário adaptar o esquema terapêutico à localização geográfica. Por outro lado, os tratamentos de primeira linha podem não ser eficazes sendo, nestes casos, necessário recorrer aos de segunda e terceira linhas. A Figura 9 organiza os esquemas terapêuticos possíveis, segundo as *guidelines* europeias atuais (Malfertheiner *et al.*, 2012).

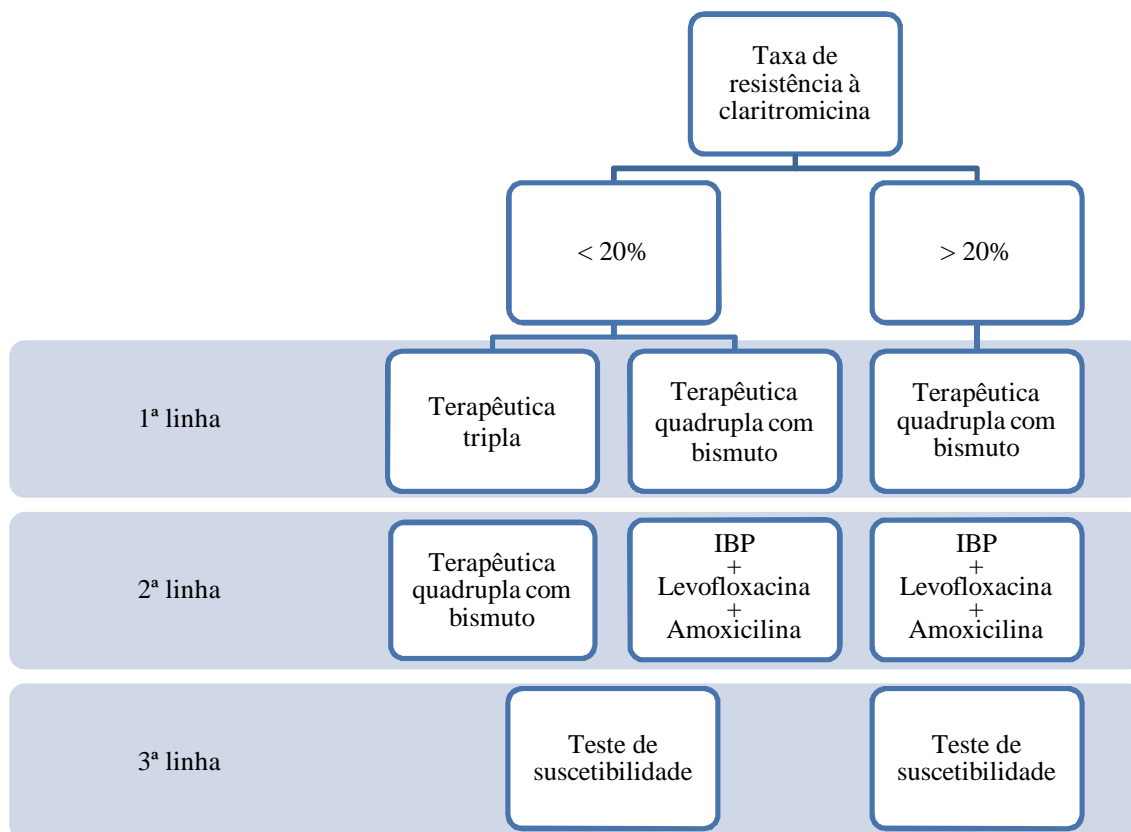


Figura 9: Esquemas terapêuticos a adotar para a erradicação da *Helicobacter pylori* em áreas com diferentes taxas de resistência à claritromicina, segundo as *guidelines* europeias atuais (adaptado de (Malfertheiner *et al.*, 2012).

➤ **Localizações geográficas com taxa de resistência à claritromicina inferior a 20%**

Nestas regiões os tratamentos de primeira linha passam pela terapêutica tripla ou pela terapêutica quadrupla com bismuto (Malfertheiner *et al.*, 2012, Yuan *et al.*, 2006). É importante que os tratamentos de primeira linha consigam atingir uma taxa de erradicação, no mínimo, de 80% (Malfertheiner *et al.*, 2009).

A **terapêutica tripla** consiste portanto na administração de um IBP (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol ou esomeprazol) e dois antibióticos - 500 mg de claritromicina e 1 g de amoxicilina/500 mg de metronidazol, duas vezes ao dia, durante 7 a 14 dias (Zullo *et al.*, 2013b). O aumento da dose do IBP relativamente às doses *standard* permite melhorar a eficácia terapêutica (Malfertheiner *et al.*, 2012). Por exemplo, a administração de 40 mg de esomeprazol ou rabeprazol, duas vezes ao dia,

em vez de 20 mg de omeprazol, duas vezes ao dia, permite aumentar a taxa de erradicação em 8 a 12% (Malfertheiner *et al.*, 2012). Também a utilização de um IBP que não seja o mais extensamente metabolizado contribui para o sucesso da terapêutica. O rabeprazol é parcialmente metabolizado por uma via não enzimática e consegue atingir, em ambiente ácido, concentrações dez vezes superiores às dos restantes IBP's. Além disso, a sua ativação é mais rápida e a inibição da bomba de prótons é conseguida pouco tempo após a sua chegada ao local alvo (Ma e Wang, 2013). Os IBP's, além de aumentarem o pH intragástrico, inibem diretamente o crescimento da *Helicobacter pylori* e a atividade da urease e aumentam a atividade dos antibióticos (Ma e Wang, 2013).

A utilização de amoxicilina é preferível à de metronidazol uma vez que as resistências da bactéria ao primeiro antibiótico são muito reduzidas. Além disso, a utilização do metronidazol na terapêutica tripla parece induzir resistências ao próprio metronidazol e ainda à claritromicina (Yuan *et al.*, 2006). No entanto, nos casos em que exista alergia à penicilina, a substituição deve ser efetuada (Malfertheiner *et al.*, 2012). Uma vez que o metronidazol e a claritromicina apresentam taxas de resistência significativas, seria importante realizar-se um teste de sensibilidade antimicrobiana, antes da utilização de qualquer regime terapêutico, nos casos em que o doente tenha sido previamente exposto a estes fármacos ou que viva em regiões onde são frequentemente prescritos (Malfertheiner *et al.*, 2009). A determinação da taxa de erradicação é fundamental de modo a detetar possíveis resistências e a necessidade de alterar o regime terapêutico.

O tempo de tratamento é também um fator chave. Na Europa, o tempo de tratamento mais utilizado continua a ser 7 dias. No entanto, a taxa de erradicação aumenta cerca de 4 e 5-6% quando o tempo de tratamento passa de 7 para 10 e 14 dias, respectivamente (Malfertheiner *et al.*, 2012, Malfertheiner *et al.*, 2009).

Alguns tratamentos adjuvantes diminuem possíveis efeitos adversos da terapêutica tripla. A administração concomitante de *Saccharomyces boulardii* diminui a possibilidade da ocorrência de diarreia e, indiretamente, aumenta a eficácia terapêutica (Malfertheiner *et al.*, 2012).

Em Itália, têm vindo a substituir a terapêutica tripla por uma terapêutica sequencial como tratamento de primeira linha. Este regime terapêutico conseguiu atingir, em vários ensaios clínicos italianos, taxas de erradicação superiores a 90% mostrando-se mais efetivo que a terapia tripla utilizada durante 7 ou 10 dias (Pontone *et al.*, 2010). Consiste na administração de 30 mg de lansoprazol e 1 g de amoxicilina, duas vezes ao dia, durante 5 dias, seguidos de 30 mg de lansoprazol, 500 mg de claritromicina e 500 mg de metronidazol, duas vezes ao dia, durante mais 5 dias. Neste regime terapêutico, o metronidazol também pode ser substituído por tinidazol, conseguindo manter-se o mesmo sucesso de erradicação (Zullo *et al.*, 2013b). Além disso, têm-se testado modificações a este regime sequencial, em que a claritromicina é substituída por tetraciclina ou levofloxacina. Estes regimes apresentam igualmente taxas de erradicação superiores às da terapêutica tripla mas ainda devem ser alvo de muita investigação (Zullo *et al.*, 2013a). Como tratamento de segunda linha, aconselham a utilização de 30 mg de lansoprazol, 250 mg de levofloxacina e 1 g de amoxicilina, duas vezes ao dia, durante 10 dias, que apresenta também uma taxa de erradicação elevada quando comparada com a terapêutica quadrupla (terapêutica de primeira ou segunda linha das *guidelines* europeias) (Pontone *et al.*, 2010). Em Espanha, também já foi realizado um estudo em que, na prática clínica, a terapêutica sequencial atingiu uma taxa de erradicação de aproximadamente 90% (Pontone *et al.*, 2010).

A **terapêutica quadrupla com bismuto** consiste numa combinação de um IBP (duas vezes ao dia), 120 mg de subcitrato de bismuto (quatro vezes ao dia), 500 mg de tetraciclina (quatro vezes ao dia) e 500 mg de metronidazol (três vezes ao dia), durante 7 a 14 dias (Luther *et al.*, 2010, Yuan *et al.*, 2006). Este esquema terapêutico pode ser utilizado, como tratamento de primeira linha, em alternativa à terapêutica tripla. A terapêutica tripla e a terapêutica quadrupla com bismuto apresentam taxas de erradicação semelhantes (Luther *et al.*, 2010). A opção por um ou outro esquema terapêutico depende de alguns fatores, nomeadamente: alergia à penicilina e tratamento prévio com macrólidos. Nos casos em que alguma destas situações se verifique, a terapia quadrupla com bismuto é a mais adequada (Luther *et al.*, 2010). Infelizmente, estes dois esquemas estão longe de serem ideais e podem apresentar uma taxa de erradicação inferior a 80% (Luther *et al.*, 2010). Nestes casos, é necessário optar pelos regimes terapêuticos de segunda linha.

A terapêutica quadrupla com bismuto também é muito frequentemente utilizada como tratamento de segunda linha. As características que o permitem são a ausência do antibiótico principal do tratamento de primeira linha no seu esquema terapêutico (a claritromicina), o facto de não ser afetado pelas bactérias que são resistentes à claritromicina nem, de forma significativa, pelas resistentes ao metronidazol, ter uma grande adesão terapêutica e ser efetiva na maior parte do mundo (Malfertheiner *et al.*, 2012). No entanto, quando este esquema terapêutico é utilizado como tratamento de primeira linha e nos casos em que não está disponível (alguns países, incluindo Portugal, não o têm disponível devido aos seus efeitos tóxicos), as *guidelines* europeias recomendam o uso da terapêutica tripla com levofloxacina como tratamento de segunda linha.

A **terapêutica tripla com levofloxacina** consiste na administração de um IBP (duas vezes ao dia), 250 mg de levofloxacina (duas vezes ao dia)/500 mg de levofloxacina (uma vez ao dia) e 1 g amoxicilina (duas vezes ao dia), durante 10 a 14 dias (Malfertheiner *et al.*, 2012, Malfertheiner *et al.*, 2009). A sua taxa de erradicação pode variar entre os 63 e os 94% (Malfertheiner *et al.*, 2009). A sua utilização está contra-indicada em doentes com broncopneumopatia infecciosa crónica aos quais tenham sido administradas fluoroquinolonas (Malfertheiner *et al.*, 2012).

Apesar de não estarem descritas nas *guidelines* europeias, existem várias combinações de terapêuticas triplas sem claritromicina que têm sido testadas como tratamentos de segunda linha, nomeadamente: IBP, amoxicilina e metronidazol, no caso de a terapia com IBP, claritromicina e amoxicilina ter sido usada anteriormente, ou IBP, tetraciclina e metronidazol. Estes esquemas têm apresentado taxas de erradicação elevadas (Malfertheiner *et al.*, 2009).

Se os tratamentos anteriores não forem eficazes na erradicação da *Helicobacter pylori*, as *guidelines* europeias recomendam a realização do **teste de suscetibilidade antimicrobiana** de maneira a selecionar um regime terapêutico com os antibacterianos aos quais a bactéria se mostre sensível. O regime a aplicar pode contar com a claritromicina, a levofloxacina e a rifabutina, caso não tenham sido utilizados em regimes anteriores (Malfertheiner *et al.*, 2012).

Em Portugal, a taxa de resistência à claritromicina é inferior a 15-20% (Gastrenterologia, 2008). O tratamento de primeira linha (terapêutica tripla) inclui a administração de um IBP, 500 mg de claritromicina e 1 g de amoxicilina, duas vezes ao dia, durante 7 a 14 dias (Gastrenterologia, 2008, George, 2011). O prolongamento da terapêutica até 14 dias traduz-se num ligeiro acréscimo de eficácia (Gastrenterologia, 2008). Este é o esquema aconselhado, dado que se não se revelar eficaz, poderá ser utilizada a terapêutica tripla com metronidazol 500 mg (em substituição da amoxicilina). Contudo, em situações pontuais, como por exemplo no caso dos doentes alérgicos à penicilina, a terapêutica de primeira linha deve incluir desde logo o metronidazol (em substituição da amoxicilina). Como tratamento de segunda linha, a terapêutica quadrupla com bismuto não pode ser aplicada uma vez que o bismuto não se encontra disponível em Portugal (Gastrenterologia, 2008). Assim, as alternativas mais comuns passam pela administração de um IBP, metronidazol 500 mg e amoxicilina 1g duas vezes ao dia durante 14 dias ou pela administração de um IBP (duas vezes ao dia), metronidazol 500 mg (duas vezes ao dia) e tetraciclina 500 mg (quatro vezes ao dia) durante 14 dias. Quando a terapêutica de segunda linha falha, o doente deve ser referenciado à gastrenterologia e todas as terapêuticas subsequentes devem ter em consideração testes de sensibilidade da *Helicobacter pylori* aos antibacterianos.

➤ **Localizações geográficas com taxa de resistência à claritromicina superior a 20%**

Nestas regiões o tratamento de primeira linha é a **terapêutica quadrupla com bismuto**, pelo facto de: não estarem descritas resistências aos sais de bismuto, as resistências à tetraciclina serem diminutas na Europa e as resistências ao metronidazol poderem ser ultrapassadas com o aumento do tempo de tratamento (Malfertheiner *et al.*, 2012). No entanto, como já foi referenciado, alguns países não têm este regime terapêutico disponível sendo aconselhado, então, a utilização da terapêutica sequencial que, apesar de conter claritromicina, a resistência à mesma pode ser ultrapassada em muitos dos casos (Malfertheiner *et al.*, 2012). Outra alternativa seria a terapêutica concomitante (terapêutica quadrupla sem bismuto) que consiste na adição de 500 mg de

metronidazol ou tinidazol, duas vezes ao dia, à terapêutica tripla (Malfertheiner *et al.*, 2012, Gisbert e Calvet, 2012).

No caso destes tratamentos não serem capazes de erradicar a bactéria, o tratamento de segunda linha é a **terapêutica tripla com levofloxacina** e, o de terceira linha, a realização do **teste de sensibilidade antimicrobiana** para elaboração de um regime terapêutico composto por antibióticos aos quais a bactéria se mostre sensível (Malfertheiner *et al.*, 2012).

A continuação do tratamento com antissecretores é importante nalgumas situações específicas. No caso das úlceras gástricas, após o tratamento de erradicação, a administração de um IBP deve continuar durante um período de 4 a 8 semanas. A confirmação de que a úlcera gástrica está tratada deve ser feita através da realização de uma endoscopia. Nas úlceras com complicações, especialmente com hemorragia, a utilização de um IBP só é suspensa após a confirmação de que a patologia foi tratada, podendo prolongar-se por um longo período de tempo. Apenas nas úlceras duodenais sem complicações, a terapêutica de erradicação não precisa de ser seguida de tratamento com IBP (Malfertheiner *et al.*, 2009, Malfertheiner *et al.*, 2012).

6.2. Úlceras provocadas pelo uso continuado de AINE's/AAS

Os AINE's são comumente utilizados no tratamento de doenças reumáticas, nomeadamente na artrite, e como analgésico nas mais diversas situações (Lanza *et al.*, 2009). O efeito antiagregante plaquetário obtido pelo AAS em baixas doses (100-150 mg) faz com que este fármaco seja também muito usado. Contudo, estes fármacos danificam intensamente a mucosa do trato gastrointestinal, podendo causar desde sintomas de dispepsia a úlceras pépticas associadas a complicações, como perfuração, obstrução e hemorragia (Frech e Go, 2009). O risco de ocorrer perfuração e hemorragia em indivíduos utilizadores de AINE's/AAS é 3 a 5 vezes superior ao dos não utilizadores (Frech e Go, 2009, Lee *et al.*, 2011).

O tratamento das úlceras pépticas que resultam do uso continuado de AINE's passa, preferencialmente pela eliminação do agente causal. De qualquer forma, deve-se iniciar um tratamento que alivie os sintomas e promova a cicatrização da úlcera com

agentes citoprotetores (sucralfato e misoprostol) ou agentes supressores do ácido gástrico (ARH₂ e IBP's) (Frech e Go, 2009). Por exemplo, um estudo realizado por Lencaster *et al* com 190 indivíduos com úlcera péptica apurou que, com a paragem do consumo de AINE's e o tratamento com 150 mg de ranitidina, duas vezes ao dia, durante 8 semanas, mais de 90% das úlceras foram tratadas (Malfertheiner *et al.*, 2009, Frech e Go, 2009). Contudo, a descontinuação do tratamento com AINE's nem sempre é possível. Neste caso, com a aplicação do mesmo tratamento, a taxa de erradicação das úlceras gástricas e duodenais diminuiu para 63 e 84%, respetivamente (Frech e Go, 2009).

Em utilizadores crónicos de AINE's, o uso de um IBP é preferível ao de um ARH₂ uma vez que os últimos apresentam variações na inibição da acidez gástrica ao longo do dia. A inibição mais constante provocada pelos IBP's e também o facto de possuírem alguma atividade anti-oxidante e assim protegerem a mucosa gastroduodenal danificada faz deste grupo farmacoterapêutico a melhor opção de tratamento (Fornai *et al.*, 2009, Fornai *et al.*, 2011). Outro estudo efetuado por Yeomans *et al* envolvendo 541 doentes com úlcera péptica e utilizadores de AINE's demonstrou que, no fim de 8 semanas de tratamento, 80 e 79% dos indivíduos medicados respetivamente com 20 e 40 mg de omeprazol, uma vez ao dia, estavam curados contra apenas 63% dos indivíduos medicados com 150 mg de ranitidina, duas vezes ao dia. Além disso, o omeprazol mostrou-se mais eficaz na prevenção das recidivas de úlceras associadas ao consumo de AINE's em consumidores crónicos (Frech e Go, 2009).

Uma vez tratada a úlcera péptica, a continuação da utilização de AINE's deve ser bem ponderada. Se necessária, a escolha dos mesmos deve ter em consideração a presença de fatores de risco cardiovasculares e gastrointestinais e a história de úlcera com complicações de maneira a minimizar o risco de recidivas e complicações associadas (Malfertheiner *et al.*, 2009, Frech e Go, 2009, Lanza *et al.*, 2009). É de salientar que os indivíduos que usam o AAS de forma continuada devem utilizar estratégias de prevenção, uma vez que apresentam já um dos fatores de risco gastrointestinais (administração concomitante de AINE's e AAS). Os regimes terapêuticos mais adequados para prevenção de complicações a aplicar em indivíduos que necessitam de utilizar AINE's após o tratamento da úlcera péptica estão descritos na Tabela 3:

Tabela 3: Regimes terapêuticos com AINE's a aplicar em indivíduos com história de úlcera péptica, de acordo com os riscos cardiovasculares e gastrointestinais (adaptado de (Malfertheiner *et al.*, 2009)).

	Sem fatores de risco gastrointestinais	Um ou dois fatores de risco gastrointestinais	Três ou mais fatores de risco gastrointestinais ou úlcera hemorrágica prévia
Baixo risco cardiovascular	AINE's	AINE's + IBP/misoprostol ou Inibidor da COX-2	Inibidor da COX-2 + IBP/misoprostol
Alto risco cardiovascular (consumo de AAS)		Naproxeno + IBP/misoprostol	Avaliação da situação do doente

Nos casos em que o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares é baixo, a terapêutica depende apenas dos fatores de risco gastrointestinais, que incluem: história prévia de úlcera péptica com ou sem complicações, consumo de dois ou mais AINE's, administração concomitante de AINE's e AAS ou AINE's e anticoagulante ou AINE's e corticosteroíde, consumo de doses elevadas de AINE's e idade superior a 70 anos (Frech e Go, 2009, Lanza *et al.*, 2009).

Assim, se o indivíduo não possuir nenhum destes fatores, a escolha do AINE pode ser a mais adequada à patologia em questão. Se possuir um ou dois fatores de risco deve optar por associar um IBP ou o misoprostol ao AINE utilizado ou então utilizar um inibidor da COX-2 isolado (Malfertheiner *et al.*, 2009). O esomeprazol tem-se mostrado bem tolerado e efetivo na prevenção das recidivas nos utilizadores crónicos de AINE's (Frech e Go, 2009). O misoprostol, apesar de se mostrar efetivo, está associado a vários efeitos adversos como diarreia, náuseas e dor abdominal pelo que a adesão terapêutica

fica na realidade comprometida (Lee *et al.*, 2011, Lanza *et al.*, 2009). O consumo de inibidores da COX-2 está associado ao aparecimento de menos úlceras gastroduodenais, menos complicações e menos efeitos adversos a nível gastrointestinal que leva a uma maior adesão terapêutica. Estes dois últimos esquemas terapêuticos previnem de igual forma as hemorragias recorrentes (Malfertheiner *et al.*, 2009). Por último, se o doente possuir três ou mais fatores de risco gastrointestinais ou história prévia de úlcera hemorrágica, a combinação de um inibidor da COX-2 com um IBP ou o misoprostol parece ser o regime que confere maior proteção (Malfertheiner *et al.*, 2009, Frech e Go, 2009, Lee *et al.*, 2011, Hunt e Yuan, 2011). Um estudo realizado por Chan *et al.*, com 273 indivíduos com história de úlcera péptica associada ao consumo de AINE's, demonstrou que o grupo medicado com 200 mg de celecoxib (inibidor da COX-2), duas vezes ao dia e, 20 mg de esomeprazol, duas vezes ao dia, apresentou 0% de úlceras hemorrágicas recorrentes ao fim de doze meses, ao contrário do grupo medicado apenas com celecoxib que apresentou 8,9% de hemorragias recorrentes (Frech e Go, 2009).

Se o risco cardiovascular é elevado e o uso de AAS é continuado, a escolha do AINE a utilizar deve ser mais cuidadosa. Se existirem até dois fatores de risco gastrointestinais, o naproxeno com um IBP ou o misoprostol é o regime terapêutico a optar. O naproxeno na dosagem de 500 mg administrados duas vezes ao dia não aumenta o risco cardiotorbótico ao contrário do que se observa com os restantes AINE's não seletivos e os inibidores da COX-2 (Malfertheiner *et al.*, 2009). Além disso, o naproxeno associado a um IBP é muito bem tolerado pelo trato gastrointestinal e reduz significativamente a incidência de úlceras gástricas e duodenais e possíveis complicações (Goldstein *et al.*, 2010). Se o doente apresentar mais do que dois fatores de risco ou história prévia de úlcera hemorrágica, a utilização de AINE's ou inibidores da COX-2 está contra-indicada. No entanto, na obrigatoriedade de algumas situações, deve avaliar-se quais os fatores de risco com mais peso. Se os problemas cardiovasculares forem mais graves, o regime terapêutico mais aconselhado é o naproxeno com um IBP ou o misoprostol pois, como já foi referido, é o AINE menos agressivo para o aparelho cardiovascular (Hunt e Yuan, 2011, Malfertheiner *et al.*, 2009). No caso dos fatores de risco gastrointestinais serem mais sérios, a terapêutica consiste no inibidor da COX-2 com um IBP ou o misoprostol porque o risco de hemorragia gastrointestinal é menor com este fármaco (Malfertheiner *et al.*, 2009, Hunt

e Yuan, 2011). No entanto, a utilização dos inibidores da COX-2 em consumidores crônicos do AAS deve ser cuidadosamente acompanhada. O seu consumo está fortemente associado a enfartes do miocárdio e a outros acidentes cardiovasculares pelo que a dosagem utilizada deve ser a mais baixa possível de maneira a minimizar estes riscos (Lanza *et al.*, 2009).

Nos consumidores crônicos de AAS que apresentam intolerância gastrointestinal poder-se-ia substituir o fármaco por outro antiagregante plaquetário, nomeadamente o clopidogrel. Contudo, o consumo concomitante de AAS e de um IBP é mais eficaz na prevenção das úlceras hemorrágicas recorrentes do que a administração isolada do clopidogrel (Frech e Go, 2009, Malfertheiner *et al.*, 2009). A administração concomitante de um IBP com o clopidogrel está contra-indicada porque alguns IBP's reduzem a atividade do fármaco, aumentando portanto o risco de acidentes cardiovasculares (Malfertheiner *et al.*, 2009).

Em alguns casos, o desenvolvimento de complicações é inevitável, especialmente de hemorragias e perfurações. O tratamento das úlceras pépticas hemorrágicas é realizado através de hemostasia endoscópica seguida de administração intravenosa de IBP's, uma vez que a supressão da acidez gástrica mostra-se favorável à manutenção da hemostase. Este procedimento reduz as taxas de recidivas e mortalidade, o tempo de hospitalização e a necessidade de tratamento cirúrgico (Wang *et al.*, 2009, Nam *et al.*, 2011). Atualmente, a cirurgia é muito pouco utilizada no tratamento das úlceras pépticas hemorrágicas por estar associada a elevadas taxas de mortalidade (Sadic *et al.*, 2009). Contrariamente, no tratamento das úlceras com perfuração a cirurgia é o tratamento mais adequado. A laparoscopia simples é o procedimento mais comumente utilizado e o que está associado a menos dores pós operatórias, menos tempo de hospitalização e maior promoção de qualidade de vida (Bertleff e Lange, 2010, Wadaani, 2013).

6.3. Úlceras provocadas por outros fatores etiológicos

A incidência das úlceras não associadas à *Helicobacter pylori* e ao consumo continuado de AINE's/AAS tem aumentado especialmente nos EUA, Europa ocidental e nos países onde a taxa de infecção por *Helicobacter pylori* é baixa (Niv e Boltin, 2012).

➤ Úlceras de etiologia rara

A avaliação da veracidade do diagnóstico é extremamente importante quando se está perante úlceras negativas à infecção por *Helicobacter pylori* e não associadas ao consumo continuado de AINE's/AAS (Malfertheiner *et al.*, 2009).

Os testes para diagnóstico de infecção por *Helicobacter pylori* têm uma sensibilidade inferior a 95%, pelo que existe a possibilidade de ocorrerem falsos negativos (um em cada vinte testes pode constituir um falso negativo). Além disso, existem alguns medicamentos que podem interferir com os resultados dos testes de diagnóstico, nomeadamente os IBP's e os antibióticos. Assim, é importante realizar-se pelo menos dois testes de maneira a aumentar a sensibilidade e a fiabilidade do resultado (Gisbert e Calvet, 2009).

O estudo da história clínica do doente e a confirmação de que a úlcera não está associada ao consumo de AINE's é igualmente indispensável. Deve ter-se em atenção que muitos medicamentos de venda livre (OTC, do inglês *over-the-counter*) e alguns produtos naturais contêm AINE's na sua composição. O uso de AAS como antiagregante plaquetário também deve ser descartado (Niv e Boltin, 2012, Malfertheiner *et al.*, 2009).

Depois de despistados os dois agentes etiológicos mais comuns, a certeza de que se está perante uma úlcera de etiologia rara começa a aumentar. O diagnóstico deve iniciar-se com a biópsia para recolha de uma amostra de tecido da úlcera e da mucosa envolvente (Malfertheiner *et al.*, 2009).

As úlceras pépticas provocadas pelos fatores etiológicos raros são tratadas essencialmente após a remoção ou tratamento do agente causal.

O tratamento da **síndrome de Zollinger-Ellison** passa pela cirurgia ou pela administração de IBP's. A intervenção cirúrgica aplica-se em doentes cujo tumor está bem identificado, que apresente malignidade e/ou cuja remoção aumente o tempo de sobrevivência. Nos restantes casos, a administração de IBP's mostra-se bastante eficaz na neutralização da acidez gástrica e alívio dos sintomas e na prevenção de recidivas e complicações associadas à ulceração (Wilcox *et al.*, 2011). O tratamento da **mastocitose sistémica** consiste no controlo dos sintomas provocados pela libertação dos mediadores pelos mastócitos. No caso de sintomas gastrointestinais, a administração de IBP's diminui o excesso de acidez gástrica e consequentemente a ulceração (Maluf, 2009).

As úlceras pépticas provocadas por **fármacos**, nomeadamente por cloreto de potássio, bifosfonatos e anfetaminas (Jones, 2006) são tratadas após a descontinuação dos mesmos. A administração de antissecretóres favorece e acelera a cicatrização dos danos provocados na mucosa gástrica.

O tratamento das úlceras provocadas por microorganismos passa pelo tratamento da infeção. O tratamento da infeção ligeira a moderada provocada por **citomegalovirus** consiste na administração oral de valganciclovir e das infeções mais graves, o tratamento passa pela administração intra-venosa de ganciclovir (Beam e Razonable, 2012). As úlceras provocadas por **Herpes simplex** são raras mas o tratamento passa pela administração de antivíricos, nomeadamente de aciclovir (Robertson *et al.*, 2009). A **Helicobacter heilmannii** é sensível aos antibióticos utilizados no tratamento da infeção por **Helicobacter pylori** pelo que o mais habitual é a administração de um IBP e dois antibióticos – amoxicilina e claritromicina/metronidazol (Iwanczak *et al.*, 2012).

O aparecimento de tumores está intimamente relacionado com o desenvolvimento de úlceras pépticas uma vez que a **Helicobacter pylori** é um agente causal comum. O **cancro gástrico** apresenta uma elevada mortalidade e o tratamento cirúrgico é a opção mais utilizada. Contudo, a dissecação da submucosa através de endoscopia está a generalizar-se por ser um método seguro e menos invasivo (Yada *et al.*, 2012). O tratamento do **linfoma de MALT** consiste na erradicação da **Helicobacter pylori** nos casos em que a doença é localizada na parte superficial da mucosa gástrica ou, então, no tratamento cirúrgico, quimioterapia e/ou radioterapia nos casos mais graves (Costa *et al.*, 2010).

O tratamento da **Doença de Crohn** consiste no alívio dos sintomas com fármacos, atendendo à sua localização, gravidade e extensão. Nos casos em que ocorre oclusão intestinal, fístulas e episódios agudos graves ou muito frequentes pode ser necessário recorrer-se ao tratamento cirúrgico (Sped, 2013).

A **gastroenterite eosinofílica** é tratada com corticoesteróides ou, em casos mais graves, com imunossupressores (Lima *et al.*, 2012).

A **radioterapia** provoca danos ao nível da mucosa gástrica, como úlceras e hemorragia, pelo que a cessação da mesma favorece o tratamento destas complicações (Koide *et al.*, 2001).

➤ **Úlceras idiopáticas**

Para diagnosticar este tipo de úlceras, o mais importante é garantir que todos os outros fatores etiológicos estão excluídos. As verdadeiras úlceras idiopáticas são muito pouco frequentes (Gisbert e Calvet, 2009).

O tratamento consiste na administração de fármacos antissecretores, nomeadamente de IBP's que muitas vezes são administrados em doses elevadas (Yoon *et al.*, 2013, Niv e Boltin, 2012). Estas úlceras mostram-se mais resistentes ao tratamento *standard* e estão associadas a mais complicações e recorrências (Gisbert e Calvet, 2009). Apesar de o tratamento ser mantido por longos períodos de tempo, a taxa de recidivas das úlceras idiopáticas é bastante elevada. Muita pesquisa ainda deve ser realizada para determinar qual a dosagem e a duração do tratamento mais adequadas e a necessidade de manutenção do mesmo (Yoon *et al.*, 2013).

Existem ainda vários fatores que de alguma forma favorecem o desenvolvimento de úlceras pépticas e que portanto devem ser evitados. Estes fatores são: stress psicológico (Jones, 2006), tabagismo (Jones, 2006, Gisbert e Calvet, 2009), trauma psicológico (Malfertheiner *et al.*, 2009), álcool (Jones, 2006), entre outros.

7. Vacinação

A infecção por *Helicobacter pylori*, que afeta cerca de metade da população mundial, é o maior fator de risco para o desenvolvimento de úlceras pépticas. O tratamento mais usual, que combina antibióticos com um IBP, tem-se mostrado ineficaz nalgumas situações e não evita a re-infecção. Assim, o desenvolvimento de uma vacina que crie proteção contra esta bactéria é de extrema importância e pode ser a base do tratamento e/ou imunização.

Nos animais, a viabilidade das vacinas contra a *Helicobacter pylori* tem sido demonstrada através da utilização de vacinas que contêm a própria bactéria, atenuada ou morta, ou então antígenos como os genes *vacA* e *cagA*, a urease, a catalase, entre outros (WHO, 2013).

Em voluntários humanos, os estudos realizados incluíram a utilização de vacinas com *Salmonellas* recombinantes atenuadas que expressam a urease da *Helicobacter pylori*, vacinas celulares co-administradas com o antígeno T do tipo selvagem, vacinas com urease purificada co-administradas com antígeno T e vacinas recombinantes que utilizam os genes *vacA*, *cagA* e a proteína de ativação de neutrófilos como antígenos e um sal de alumínio como adjuvante. Esta última parece ser a vacina mais imunogénica e a de maior segurança (WHO, 2013).

III. Conclusão

A úlcera péptica é uma patologia comum do trato gastrointestinal que merece toda a atenção por parte da população e dos profissionais de saúde.

O conhecimento da sua fisiopatologia fez com que a evolução na abordagem fármaco-terapêutica desta patologia tenha sido notória. Todas as estratégias de tratamento utilizadas, desde a administração de substâncias antiácidas à erradicação da *Helicobacter pylori*, contribuíram para o controlo da doença nos dias que correm. Atualmente, existem estratégias terapêuticas eficazes direcionadas para cada tipo de úlcera, tendo por base os seus fatores etiológicos.

No entanto, o consumo crescente de AINE's/AAS por parte da população contribui para o aumento da incidência da patologia. A consciencialização das pessoas para o consumo controlado destes fármacos deve ser uma preocupação das entidades responsáveis.

Por outro lado, o aumento das resistências da *Helicobacter pylori* a certos antibióticos tem-se mostrado um entrave ao sucesso da terapêutica. A utilização de antibióticos de uma forma abusiva tem contribuído para este fenómeno de resistências, sendo também esta uma problemática a resolver. Deste modo, novas alternativas têm sido procuradas, nomeadamente através da vacinação, que parece ser uma forma eficiente de tratamento e prevenção a utilizar no futuro.

IV. Referências bibliográficas

- Ables, A. Z., Simon, I. e Melton, E. R. (2007). Update on *Helicobacter pylori* treatment. *Am Fam Physician*, 75, pp. 351-358.
- Ahsberg, K., *et al.* (2011). Hospitalisation of and mortality from bleeding peptic ulcer in Sweden: a nationwide time-trend analysis. *Aliment Pharmacol Ther*, 33, pp. 578-584.
- Arroyo, M. T., *et al.* (2004). The prevalence of peptic ulcer not related to *Helicobacter pylori* or non-steroidal anti-inflammatory drug use is negligible in southern Europe. *Helicobacter*, 9, pp. 249-254.
- Banerjee, S., *et al.* (2010). The role of endoscopy in the management of patients with peptic ulcer disease. *Gastrointest Endosc*, 71, pp. 663-668.
- Beam, E. e Razonable, R. R. (2012). Cytomegalovirus in solid organ transplantation: epidemiology, prevention, and treatment. *Curr Infect Dis Rep*, 14, pp. 633-641.
- Bertleff, M. J. e Lange, J. F. (2010). Perforated peptic ulcer disease: a review of history and treatment. *Dig Surg*, 27, pp. 161-169.
- Brogden, R. N., *et al.* (1982). Ranitidine: a review of its pharmacology and therapeutic use in peptic ulcer disease and other allied diseases. *Drugs*, 24, pp. 267-303.
- Buck, G. E. (1990). *Campylobacter pylori* and gastroduodenal disease. *Clin Microbiol Rev*, 3, pp. 1-12.
- Carvalho, A. S. (2000). [Peptic ulcer]. *J Pediatr (Rio J)*, 76 Suppl 1, pp. S127-134.
- Castro Fernandez, M., *et al.* (2004). Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection using urease rapid test in patients with bleeding duodenal ulcer: influence of

- endoscopic signs and simultaneous corporal and antral biopsies. *Rev Esp Enferm Dig*, 96, pp. 599-602; 602-595.
- Chan, F. K. e Graham, D. Y. (2004). Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications--review and recommendations based on risk assessment. *Aliment Pharmacol Ther*, 19, pp. 1051-1061.
- Chow, D. K. e Sung, J. J. (2007). Is the prevalence of idiopathic ulcers really on the increase? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 4, pp. 176-177.
- Christensen, S., *et al.* (2007). Short-term mortality after perforated or bleeding peptic ulcer among elderly patients: a population-based cohort study. *BMC Geriatr*, 7, pp. 8.
- Chung, W. C., *et al.* (2012). Clinical outcomes of the marginal ulcer bleeding after gastrectomy: as compared to the peptic ulcer bleeding with nonoperated stomach. *Gastroenterol Res Pract*, 2012.
- Costa, R. O., *et al.* (2010). Linfoma não Hodgkin gástrico. *Rev. Bras. Hematol. Hemot.*
- Couto, G., Macedo, G. e Ribeiro, F. (2010). Hemorragia digestiva alta associada ao consumo de ácido acetilsalicílico e de anti-inflamatórios não-esteróides em Portugal: Resultados do estudo PARAINES. *Jornal Português de Gastreenterologia*, 17.
- Damjanov, I. (2006). *Pathology for the health professions*. St. Louis, Elsevier Saunders.
- Dammann, H. G., *et al.* (1987). [H2 receptor antagonists in the therapy of peptic ulcer disease]. *Z Gastroenterol*, 25 Suppl 3, pp. 136-145.

- Davide, J. (2009). Úlcera gastro-duodenal. [Em linha]. Disponível em <<http://www.alert-online.com/pt/medical-guide/ulcera-gastro-duodenal>>. [Consultado em 02/04/2013].
- Fornai, M., *et al.* (2011). Effects of esomeprazole on healing of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastric ulcers in the presence of a continued NSAID treatment: Characterization of molecular mechanisms. *Pharmacol Res*, 63, pp. 59-67.
- Fornai, M., *et al.* (2009). Effects of pantoprazole on ulcer healing delay associated with NSAID treatment. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 379, pp. 305-313.
- Frech, E. J. e Go, M. F. (2009). Treatment and chemoprevention of NSAID-associated gastrointestinal complications. *Ther Clin Risk Manag*, 5, pp. 65-73.
- Fukuzawa, M., *et al.* (2011). Correlation between Helicobacter pylori infection and low-dose aspirin use on damage of the upper gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol*, 27 Suppl 3, pp. 76-81.
- Gastreterologia, S. P. D. (2008). Helicobacter pylori. *J Port Gastreterol*, 15, pp. 192-194.
- George, F. H. M. (2011) Supressão ácida: Utilização dos Inibidores da Bomba de Protões e das suas Alternativas Terapêuticas. IN SAÚDE, D.-G. D. (Ed.).
- Gisbert, J. P. e Calvet, X. (2009). Review article: Helicobacter pylori-negative duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 30, pp. 791-815.
- Gisbert, J. P. e Calvet, X. (2012). Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of Helicobacter pylori. *Clin Exp Gastroenterol*, 5, pp. 23-34.

- Gisbert, J. P., *et al.* (2007). 13C-urea breath test during hospitalization for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer bleeding. *Helicobacter*, 12, pp. 231-237.
- Gisbert, J. P., *et al.* (2004). *Helicobacter pylori* and perforated peptic ulcer prevalence of the infection and role of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Dig Liver Dis*, 36, pp. 116-120.
- Goldstein, J. L., *et al.* (2010). Clinical trial: the incidence of NSAID-associated endoscopic gastric ulcers in patients treated with PN 400 (naproxen plus esomeprazole magnesium) vs. enteric-coated naproxen alone. *Aliment Pharmacol Ther*, 32, pp. 401-413.
- Goodman, L. S., *et al.* (2001). *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. New York, McGraw-Hill.
- Gustafson, J. e Welling, D. (2010). "No acid, no ulcer"--100 years later: a review of the history of peptic ulcer disease. *J Am Coll Surg*, 210, pp. 110-116.
- Halland, M., *et al.* (2011). Bleeding peptic ulcer: characteristics and outcomes in Newcastle, NSW. *Intern Med J*, 41, pp. 605-609.
- Harbison, S. P. e Dempsey, D. T. (2005). Peptic ulcer disease. *Curr Probl Surg*, 42, pp. 346-454.
- Huang, J. Q., Sridhar, S. e Hunt, R. H. (2002). Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet*, 359, pp. 14-22.
- Hunt, R. H. e Yuan, Y. (2011). Acid-NSAID/aspirin interaction in peptic ulcer disease. *Dig Dis*, 29, pp. 465-468.

Infarmed. [Em linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=1761&dci=Y2ltZXQ=&nome_comer=&dosagem=&forma_farmac=&atc=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&pagina=1>. [Consultado em 09/04/2013].

Iwanczak, B., *et al.* (2012). The clinical aspects of *Helicobacter heilmannii* infection in children with dyspeptic symptoms. *J Physiol Pharmacol*, 63, pp. 133-136.

Jones, M. P. (2006). The role of psychosocial factors in peptic ulcer disease: beyond *Helicobacter pylori* and NSAIDs. *J Psychosom Res*, 60, pp. 407-412.

Katzung, B. G. (2007). *Farmacologia Básica e Clínica*. [Em linha]. Disponível em <<http://books.google.pt/books?id=LfgGCXPjDOAC&lpg=PA918&ots=fYTgOaXRDC&dq=compara%C3%A7%C3%A3o%20antagonistas%20dos%20receptores%20h2&hl=pt-PT&pg=PP1#v=onepage&q=compara%C3%A7%C3%A3o%20antagonistas%20dos%20receptores%20h2&f=false>>. [Consultado em 09/04/2013].

Kehoe, E. L. (2007). Peptic ulcer in Europe. *Med Bull US Army Eur*, 11, pp. 99-104.

Kocer, B., *et al.* (2007). Factors affecting mortality and morbidity in patients with peptic ulcer perforation. *J Gastroenterol Hepatol*, 22, pp. 565-570.

Koide, N., *et al.* (2001). Ulcer in the gastric tube for esophageal replacement: a comparison of 12 esophageal cancer patients with or without postoperative radiotherapy. *J Gastroenterol Hepatol*, 16, pp. 137-141.

Lai, L. H. e Sung, J. J. (2007). *Helicobacter pylori* and benign upper digestive disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 21, pp. 261-279.

- Lanas, A. e Ferrandez, A. (2006). NSAID-induced gastrointestinal damage: current clinical management and recommendations for prevention. *Chin J Dig Dis*, 7, pp. 127-133.
- Lanza, F. L., Chan, F. K. e Quigley, E. M. (2009). Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*, 104, pp. 728-738.
- Lau, J. Y., *et al.* (2011). Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion*, 84, pp. 102-113.
- Lee, K. N., *et al.* (2011). Prevention of NSAID-associated gastroduodenal injury in healthy volunteers-a randomized, double-blind, multicenter study comparing DA-9601 with misoprostol. *J Korean Med Sci*, 26, pp. 1074-1080.
- Lichtenberger, L. M., *et al.* (2006). NSAID injury to the gastrointestinal tract: evidence that NSAIDs interact with phospholipids to weaken the hydrophobic surface barrier and induce the formation of unstable pores in membranes. *J Pharm Pharmacol*, 58, pp. 1421-1428.
- Lima, J., *et al.* (2012). Gastroenterite eosinofílica: divertículo duodenal intraluminal como fator predisponente? *J Port Gastreterol*, pp. 146-150.
- Lourenço, A. L., *et al.* (2010). Gestão das inovações incrementais, o caso omeprazola. *Quim. Nova*, 33, pp. 1000-1004.
- Luther, J., *et al.* (2010). Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Am J Gastroenterol*, 105, pp. 65-73.
- Ma, H. J. e Wang, J. L. (2013). Quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol*, 19, pp. 931-935.

- Malfertheiner, P. (2011). The intriguing relationship of *Helicobacter pylori* infection and acid secretion in peptic ulcer disease and gastric cancer. *Dig Dis*, 29, pp. 459-464.
- Malfertheiner, P., Chan, F. K. e Mccoll, K. E. (2009). Peptic ulcer disease. *Lancet*, 374, pp. 1449-1461.
- Malfertheiner, P., *et al.* (2012). Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*, 61, pp. 646-664.
- Maluf, L. C. (2009). Mastocitose. *An Bras Dermatol*, 84, pp. 213-225.
- Mcphee, S., J. e Ganong, W. F. (2007). Fisiopatologia da Doença: Uma Introdução à Medicina Clínica. [Em linha]. Disponível em <<http://books.google.pt/books?id=jkw3y4DmrM4C&pg=PA633&dq=mecanismo+de+a%C3%A7%C3%A3o+dos+antagonistas+de+receptores+h2&hl=pt-PT&sa=X&ei=ZuCQUYyKHJSg7AaugoG4Bg&ved=0CEUQ6wEwBA#v=onepage&q=mecanismo%20de%20a%C3%A7%C3%A3o%20dos%20antagonistas%20de%20receptores%20h2&f=false>>. [Consultado em 13/05/2013].
- Medbook. [Em linha]. Disponível em <<http://www.medbook.es/photo/ulcera-duodenal-2>>. [Consultado em 28/05/2013].
- Mishra, S. (2012). Is *Helicobacter pylori* good or bad? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 32, pp. 301-304.
- Nam, D. H., *et al.* (2011). Therapeutic and cost effectiveness of proton pump inhibitor regimens for idiopathic or drug-induced peptic ulcer complication. *Arch Pharm Res*, 34, pp. 443-449.
- Niv, Y. e Boltin, D. (2012). Secreted and membrane-bound mucins and idiopathic peptic ulcer disease. *Digestion*, 86, pp. 258-263.

- Penston, J. G. e Wormsley, K. G. (1992). Review article: maintenance treatment with H₂-receptor antagonists for peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 6, pp. 3-29.
- Peura, D. (1998). Helicobacter pylori: rational management options. *Am J Med*, 105, pp. 424-430.
- Pontone, S., *et al.* (2010). Efficacy of H. pylori eradication with a sequential regimen followed by rescue therapy in clinical practice. *Dig Liver Dis*, 42, pp. 541-543.
- Rehfeld, J. F., *et al.* (2011). The Zollinger-Ellison syndrome and mismeasurement of gastrin. *Gastroenterology*, 140, pp. 1444-1453.
- Robertson, A. G., *et al.* (2009). An unusual presentation of herpes simplex esophagitis: a nonhealing "peptic" ulcer. *Endoscopy*, 41 Suppl 2, pp. E213.
- Ruigomez, A., *et al.* (2000). Overall mortality among patients surviving an episode of peptic ulcer bleeding. *J Epidemiol Community Health*, 54, pp. 130-133.
- Russell, R. I. (2001). Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal damage-problems and solutions. *Postgrad Med J*, 77, pp. 82-88.
- Sadic, J., *et al.* (2009). Bleeding peptic ulcer - time trends in incidence, treatment and mortality in Sweden. *Aliment Pharmacol Ther*, 30, pp. 392-398.
- Sbrozzi-Vanni, A., *et al.* (2010). Low prevalence of idiopathic peptic ulcer disease: an Italian endoscopic survey. *Dig Liver Dis*, 42, pp. 773-776.
- Schulze, K. (2006). Imaging and modelling of digestion in the stomach and the duodenum. *Neurogastroenterol Motil*, 18, pp. 172-183.

- Schwizer, W., Fox, M. e Steingotter, A. (2003). Non-invasive investigation of gastrointestinal functions with magnetic resonance imaging: towards an "ideal" investigation of gastrointestinal function. *Gut*, 52 Suppl 4, pp. iv34-39.
- Spector, R. e Vesell, E. S. (2006). The power of pharmacological sciences: the example of proton pump inhibitors. *Pharmacology*, 76, pp. 148-155; discussion 156.
- Sped. [Em linha]. Disponível em <http://www.sped.pt/index.php?option=com_k2&view=item&layout=item&id=32&Itemid=161>. [Consultado em 2/05/2013].
- Stedman, C. A. e Barclay, M. L. (2000). Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*, 14, pp. 963-978.
- Sung, J. (2006). Current management of peptic ulcer bleeding. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 3, pp. 24-32.
- Sung, J. J., Kuipers, E. J. e El-Serag, H. B. (2009). Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 29, pp. 938-946.
- Suriya, C., et al. (2012). Development of a simplified diagnostic indicators scoring system and validation for peptic ulcer perforation in a developing country. *Clin Exp Gastroenterol*, 5, pp. 187-194.
- Tang, C. L., et al. (2012). Eradication of *Helicobacter pylori* infection reduces the incidence of peptic ulcer disease in patients using nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Helicobacter*, 17, pp. 286-296.
- Thompson, M. H. (1978). Histamine H₂-receptor antagonists and peptic ulcer disease. *South Med J*, 71, pp. 753.

- Thomsen, R. W., *et al.* (2006). Outcome of peptic ulcer bleeding among users of traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*, 24, pp. 1431-1438.
- Thorsen, K., *et al.* (2013). Epidemiology of perforated peptic ulcer: age- and gender-adjusted analysis of incidence and mortality. *World J Gastroenterol*, 19, pp. 347-354.
- Toneto, M. G., Oliveira, F. J. M. e Lopes, M. H. I. (2011). Evolução histórica da úlcera péptica: da etiologia ao tratamento. *Scientia Medica*, 21, pp. 23-30.
- Wadaani, H. A. (2013). Emergent laparoscopy in treatment of perforated peptic ulcer: a local experience from a tertiary centre in Saudi Arabia. *World J Emerg Surg*, 8, pp. 10.
- Wang, J., *et al.* (2009). Intravenous pantoprazole as an adjuvant therapy following successful endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding. *Can J Gastroenterol*, 23, pp. 287-299.
- WHO - World Health Organization (2013). [Em linha]. Disponível em <http://www.who.int/vaccine_research/documents/Helicobacter_pylori/en/>. [Consultado em 09/09/2013].
- Wilcox, C. M., *et al.* (2011). Zollinger-Ellison syndrome: presentation, response to therapy, and outcome. *Dig Liver Dis*, 43, pp. 439-443.
- Wormsley, K. G. (1988). Maintenance treatment with H₂ receptor antagonists in patients with peptic ulcer disease: reduces morbidity in a significant minority of patients. *BMJ*, 297, pp. 1392, 1394.
- Yada, T., Yokoi, C. e Uemura, N. (2012). The current state of diagnosis and treatment for early gastric cancer. *Diagn Ther Endosc*, 2013, pp. 241-320.

- Yoon, H., *et al.* (2013). High Recurrence Rate of Idiopathic Peptic Ulcers in Long-Term Follow-up. *Gut Liver*, 7, pp. 175-181.
- Yuan, Y., Padol, I. T. e Hunt, R. H. (2006). Peptic ulcer disease today. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 3, pp. 80-89.
- Zapata-Colindres, J. C., *et al.* (2006). The association of Helicobacter pylori infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease. *Can J Gastroenterol*, 20, pp. 277-280.
- Zullo, A., *et al.* (2013a). Modified sequential therapy regimens for Helicobacter pylori eradication: a systematic review. *Dig Liver Dis*, 45, pp. 18-22.
- Zullo, A., *et al.* (2013b). Standard triple and sequential therapies for Helicobacter pylori eradication: an update. *Eur J Intern Med*, 24, pp. 16-19.