



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

ALDA MARIA REIS CARNEIRO AROSO LINHARES

***ÚLCERA PÉPTICA COMPLICADA: ABORDAGEM
DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GASTRENTEROLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR CARLOS MANUEL RICO SOFIA
DR. HERMANO GOUVEIA**

MARÇO 2011

Mestrado Integrado em Medicina
Trabalho Final do 6º Ano Médico

**ÚLCERA PÉPTICA
COMPLICADA:
ABORDAGEM
DIAGNÓSTICA E
TERAPÊUTICA**

Março, 2011

*Revisão bibliográfica.
Avanços diagnósticos e terapêuticos verificados nos últimos anos.*

Alda Maria Reis Carneiro Aroso Linhares

Orientador: Professor Doutor Carlos Manuel Rico Sofia
Co-orientador: Dr. Hermano Gouveia

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Pólo I – Edifício Central. Rua Larga, 3004-504 Coimbra.

Telf: +351-239 857700. Fax: +351-239 823236

Pólo III – Pólo das Ciências da Saúde. Azinhaga de Santa Comba, Celas, 3000-548 Coimbra

Telf: +351-239 48020

Resumo:

Úlcera péptica é uma doença crónica que atinge o tracto gastro-intestinal e que se traduz por uma lesão da sua superfície mucosa, sobretudo a nível gástrico e duodenal. Cerca de 25% dos doentes com úlcera péptica sofrerão uma complicação grave ao longo da sua vida. A hemorragia é a mais frequente das complicações, seguindo-se a perfuração e a obstrução do esvaziamento gástrico. Outras complicações podem eventualmente surgir, ainda que com baixa incidência.

O objectivo do presente trabalho é fazer uma revisão das técnicas disponíveis no arsenal diagnóstico e terapêutico actual das complicações da úlcera péptica, abordando cada uma de forma independente.

Quando estamos perante um quadro de hemorragia secundária a úlcera péptica, a endoscopia digestiva alta é um elemento chave tanto no diagnóstico como na terapêutica, devendo ser uma medida de primeira linha. Se esta manobra falhar deve avançar-se para uma abordagem terapêutica baseada na radiologia de intervenção ou numa intervenção cirúrgica. A perfuração é a complicação responsável pela maioria dos óbitos nos pacientes com úlcera péptica, sendo quase sempre diagnosticada pelas evidências clínicas com ou sem apoio de exames imagiológicos. O tratamento é normalmente uma intervenção cirúrgica por via laparoscópica, com excepção dos casos pontuais em que se dá um encerramento espontâneo, cujo tratamento é feito com base em medidas conservadoras. A obstrução do esvaziamento gástrico é diagnosticada pelo contexto clínico e pela realização de um trânsito gastro-duodenal. Se a estenose for secundária a fenómenos inflamatórios e portanto reversível, o tratamento pode ser conservador, mas se esta for devida a fibrose, são necessárias medidas mais interventivas como a dilatação endoscópica por balão ou a cirurgia.

O diagnóstico e a terapêutica das complicações da úlcera péptica têm sido importantes alvos de investigação nos últimos anos, tendo-se verificado uma evolução significativa nestes domínios. É necessário manter esta tendência, para que se possa otimizar a abordagem das situações correspondentes, situações estas que com frequência acarretam elevadas taxas de morbidade e mortalidade.

Palavras-chave:

Úlcera péptica; Complicações de úlcera péptica; Hemorragia digestiva alta; Perfuração de úlcera péptica; Obstrução do esvaziamento gástrico.

Abreviaturas:

UP: Úlcera péptica; AINE: Anti-inflamatórios não esteróides; AAS: Ácido acetil-salicílico; IBP: Inibidores da bomba de prótons; HDA: Hemorragia digestiva alta; EDA: Endoscopia digestiva alta; IRH2H: Inibidores dos receptores H2 da histamina; EAT: Embolização arterial transcater; PUP: Perfuração de úlcera péptica; OEG: Obstrução do esvaziamento gástrico; TC: Tomografia computadorizada; RMN: Ressonância magnética nuclear.

Abstract:

Peptic ulcer is a chronic disease that affects the gastro-intestinal tract and that consists on a lesion of the mucosal surface, mostly in the stomach and duodenum. Nearly 25% of the patients with peptic ulcer will suffer a serious complication through their lives. Bleeding is the most frequent complication, followed by perforation and gastric outlet obstruction. Other kinds of complications may eventually occur, although they have a low incidence.

The main goal of this paper is to review the presently available techniques composing the diagnostic and therapeutic arsenal of the peptic ulcer complications, considering each one independently.

In a situation of bleeding peptic ulcer, the high digestive endoscopy is a key element as far as the diagnosis and the treatment are concerned, and it should be a first line measure. If this method fails, it is necessary to progress to a therapy based on intervention radiology or surgery. The perforation is responsible for the majority of the deaths in patients with complicated peptic ulcer and it is mainly diagnosed by clinical features, with or without the support of imaging methods. This complication is normally treated by means of a laparoscopic surgery, except in the punctual cases of spontaneous closure, whose treatment is based on conservative measures. The gastric outlet obstruction is diagnosed relying on the clinical context and a gastro-duodenal transit. If the stenosis is due to inflammatory phenomena and, for that reason, reversible, the treatment can be conservative, but if it is due to an established fibrosis, it is irreversible and more interventional options such as endoscopic balloon dilatation or surgery are needed.

Peptic ulcer complications diagnosis and treatment have been important investigation targets through the past recent years and there was a significant evolution in these domains. It is essential that this tendency is maintained in order to optimize the management of the events that are frequently associated with high rates of morbidity and mortality.

Key-words:

Peptic ulcer; Peptic ulcer complications; Bleeding peptic ulcer; Peptic ulcer perforation; Gastric outlet obstruction.

Índice:

Introdução	1
Considerações Gerais	3
Hemorragia Digestiva Alta	5
Diagnóstico.....	7
Terapêutica.....	11
Perfuração	31
Diagnóstico	32
Terapêutica	34
Obstrução do Esvaziamento Gástrico	42
Diagnóstico	42
Terapêutica	43
Carcinoma Gástrico	49
Diagnóstico	49
Terapêutica	50
Outras Complicações.....	52
Duplo Píloro.....	52
Penetração Hepática.....	53
Risco de Carcinoma Pancreático	55
Conclusão.....	56
Bibliografia	60

Índice de Figuras:

Fíg. 1. Algoritmo do tratamento da HDA secundária a Úlcera Péptica	30
---	----

Índice de Tabelas:

Tabela I. Classificação endoscópica de Forrest. Adaptada de Forrest <i>et al</i> 1974	8
--	---

Tabela II. Escala de risco de Rockall. Adaptada de Rockall <i>et al</i> 1996.....	9
--	---

Tabela III. Risco de mortalidade por PUP segundo Boey <i>et al.</i> 1987	38
---	----

Introdução:

Úlcera péptica (UP) é uma patologia que atinge o tracto gastro-intestinal e que é caracterizada pela presença de uma lesão da superfície mucosa, que na maioria dos casos surge no estômago e no duodeno (Ramakrishnan *et al.* 2007). O atingimento de cerca de 5 a 10% da população torna-a uma patologia crónica comum no adulto (Carvalho 2000), cuja evolução pode ser marcada por complicações de diversos tipos. Estes eventos apresentam frequências diferentes bem como diferentes impactos na morbidade e mortalidade. A complicação mais frequente é a hemorragia digestiva alta (Malfertheiner *et al.* 2009), ocorrendo em cerca de 15 a 20% dos doentes com UP e apresentando-se por um quadro de hematemesa ou melenas. A perfuração é uma complicação menos frequente que a hemorragia ocorrendo em cerca de 2 a 10 % dos doentes (Ramakrishnan *et al.* 2007). Seguem-se os fenómenos estenosantes que podem conduzir a uma obstrução do esvaziamento gástrico, com uma percentagem de 1 a 5% (Siu *et al.* 2004, Shokri-Shirvani *et al.* 2009). Outras possíveis complicações são ainda mais raras.

O presente trabalho tem como objectivo rever os avanços verificados nos últimos anos nos campos do diagnóstico e da terapêutica das complicações da UP, descrevendo as técnicas actualmente consideradas *standard* e as que não são usadas de forma tão disseminada mas que também apresentam resultados favoráveis (influenciando de forma positiva o prognóstico de tais eventos). Com este intuito foi feita uma pesquisa de artigos publicados na *Medline* e *Pubmed* com as palavras-chave: “peptic ulcer”, “peptic ulcer complications”, “bleeding peptic ulcer”, “peptic ulcer perforation” e “gastric outlet obstruction”, entre 1995 e 2010. Artigos de anos anteriores a este período foram igualmente incluídos, quando se verificou a necessidade de referir

dados cuja introdução na abordagem da UP complicada se deu há mais de 15 anos, mas que nos dias de hoje se mostram ainda eficazes — continuando, por esta razão, a integrar a prática clínica corrente.

Considerações gerais:

Cerca de 25% dos doentes com úlcera péptica apresentam, ao longo do curso da sua doença, uma complicação grave. Úlceras silenciosas, isto é, assintomáticas, e complicações são mais frequentes nos pacientes idosos e nos pacientes que recorrem ao uso continuado de anti-inflamatórios não esteróides (AINE) (Ramakrishnan *et al.* 2007). A incidência da UP na sua globalidade tem vindo a diminuir, no entanto o mesmo não se verifica com as suas complicações. Vários estudos têm sido realizados no sentido de clarificar os motivos desta realidade. Um estudo holandês socorreu-se do Registo Nacional de Relatórios Patológicos e do Registo Nacional de Admissões Hospitalares para recolha de informação, tendo chegado à conclusão que entre 1992 e 2003 houve uma redução para cerca de metade das úlceras confirmadas por estudo anatomopatológico e que as admissões hospitalares desceram drasticamente no mesmo período de tempo, muito provavelmente devido à quebra na prevalência da infecção por *H.pylori*. No entanto, os níveis de internamentos hospitalares para úlceras complicadas mantiveram-se inalterados ou até aumentaram ligeiramente, sobretudo no sexo feminino (Post *et al.* 2006). Num outro estudo retrospectivo foi recolhida informação quanto ao número de úlceras pépticas diagnosticadas a nível hospitalar entre 1996 a 2005. A conclusão retirada foi que, apesar da maior erradicação da infecção por *H.pylori*, a prevalência de admissões hospitalares com o diagnóstico de úlcera péptica complicada não sofreu uma mudança significativa. Estes dados sugerem que o consumo de AINE e/ou outros factores serão determinantes para o desenvolvimento das complicações de UP (Manuel *et al.* 2007).

Por outro lado, a introdução de medicamentos como os inibidores da bomba de prótons (IBP) parece ter tido um efeito protector, diminuindo o desenvolvimento de

algumas complicações de UP. Uma investigação recolheu casos diagnosticados de complicações de úlcera péptica através da consulta dos registos hospitalares e comparou estes dados com o fluxo de venda de AINE e ácido acetil salicílico (AAS) nas farmácias, entre 1974 e 2002. Este período de tempo foi dividido em dois pelo ano de 1988, data em que foi introduzido no mercado o primeiro IBP, tendo sido verificada uma diminuição significativa da incidência das complicações de úlcera péptica na segunda metade da linha temporal. Verificou-se um aumento da venda de AINE e AAS sobretudo a mulheres de meia-idade e idosas, mas este facto parece ter tido pouco efeito na incidência das complicações de UP, possivelmente devido ao efeito protector exercido pelos IBP. O contraste com os estudos anteriores é explicado pelo facto de existirem factores de risco diferentes para o desenvolvimento de complicações de UP consoante a população em causa (Hermansson *et al.* 2009).

Independentemente de se saber qual a tendência exacta que a incidência das complicações de úlcera péptica está a tomar, o importante é que estas são uma realidade que, dado o seu carácter potencialmente fatal, não pode ser negligenciada.

Seguidamente será feita uma abordagem de algumas das possíveis complicações de UP, ordenadas com base na sua prevalência global.

Hemorragia Digestiva Alta:

Hemorragia digestiva alta (HDA) é um evento frequente, com elevada morbimortalidade e uma causa comum de hospitalização, que leva a elevados gastos de recursos de saúde. A UP é a causa mais comum de HDA severa, sendo responsável por cerca de 40 a 50% dos casos, e a HDA é a complicação mais frequente da UP (Kovacs 2008), ocorrendo em cerca de 15 a 20% dos doentes (Ramakrishnan *et al.* 2007).

A grande maioria das HDA cessa espontaneamente. A presença de alguns factores pode, no entanto contribuir para a manutenção do sangramento, agravando o prognóstico (Khoshbaten *et al.* 2006). Estes indicadores de prognóstico incluem parâmetros clínicos (como a idade do paciente, a forma de apresentação da hemorragia, comorbilidades associadas), parâmetros laboratoriais (como o valor da hemoglobina, do hematócrito, da albumina, da creatinina e das provas da coagulação) e parâmetros endoscópicos (como o tipo, características, tamanho e localização da lesão). Outros factores poderão ter relação com as características da HDA. Um estudo de caso-controlo tentou determinar se os grupos sanguíneos ABO/Rhesus terão alguma influência na expressão da HDA secundária a UP. O grupo 0 foi encontrado com uma frequência superior no grupo dos pacientes com HDA do que no grupo contolo ($P=0,004$), verificando-se o mesmo com a positividade Rh. Concluiu-se então que o tipo de grupo sanguíneo ABO poderá ter um papel importante na HDA, no entanto o seu impacto na recidiva e mortalidade deverá ser alvo de estudos subsequentes (Bayan *et al.* 2009).

A natureza etiológica da UP tem também relação com as características das suas complicações, como é o caso da hemorragia. Com a diminuição da prevalência da infecção por *H.pylori* em diversos países, a proporção de pacientes com úlceras pépticas idiopáticas tem vindo a aumentar, apesar de estas continuarem a ser relativamente raras.

Num estudo prospectivo realizado em Espanha, pacientes com UP activa verificada endoscopicamente foram testados para a presença de infecção por *H.pylori* pela análise histológica e teste rápido da urease. Se estes exames invasivos fossem negativos realizava-se o teste respiratório da ureia C13. Os pacientes foram considerados *H.pylori* negativos quando os três testes tiveram resultados negativos. Foi feita ainda uma história detalhada para aferir a existência de toma continuada de AINE por parte dos pacientes estudados. A conclusão atingida foi que apenas 1,6% das úlceras duodenais e 4,1% das úlceras gástricas não têm associação nem com a infecção por *H.pylori* nem com o uso continuado de AINE (Arroyo *et al.* 2004). No entanto, pacientes com história de UP idiopática têm um risco considerável de apresentar hemorragia recidivante e mortalidade consequente. Num estudo prospectivo com duração de 7 anos realizado em meio hospitalar foram estudados todos os pacientes com HDA por UP ao longo do ano 2000. As úlceras idiopáticas foram definidas como aquelas em que se obtiveram testes negativos para o *H.pylori* (teste da urease e histologia), em pacientes não expostos a AINE ou AAS nas quatro semanas anteriores à realização da endoscopia e sem outros factores etiológicos identificáveis. A incidência cumulativa de hemorragia recorrente foi de 42,3% no grupo das úlceras idiopáticas (*H.pylori* negativas) e de 11,2% no grupo das úlceras *H.pylori* positivas. A taxa de mortalidade global em consequência da hemorragia foi significativamente mais elevada no grupo das úlceras idiopáticas(87,6%) do que no grupo das úlceras por *H.pylori*(37,3%) (Wong *et al.* 2009).

Diagnóstico:

A abordagem inicial de um paciente com HDA deve incluir: avaliação da gravidade da hemorragia, reanimação e a elaboração de uma breve história clínica e exame físico; tendo em mente durante este processo as possíveis intervenções subsequentes. A avaliação clínica deve centrar-se no estado hemodinâmico do paciente e a primeira medida deve ser o restabelecimento da volémia por administração endovenosa de fluidos. Uma outra acção imediata deve ser a protecção da via aérea através da intubação endotraqueal em pacientes com hematemese em curso e alterações do estado de consciência ou distúrbios neuromusculares graves. Após esta fase deve seguir-se a realização de uma endoscopia digestiva alta (EDA), uma vez que esta constitui um meio de diagnóstico com elevada exactidão e reduzida taxa de complicações. A EDA permite identificar características da úlcera relacionadas com a probabilidade de recidiva da hemorragia, fazendo a distinção entre os doentes de alto risco e os doentes de baixo risco (Kovacs and Jensen 2002). Estas características, bem como o risco de recidiva da hemorragia associado a cada uma delas, estão descritas na classificação de Forrest(tabela 1) (Forrest *et al.* 1974). Dado o elevado risco de recidiva, a terapêutica endoscópica deve ser preconizada para todos os pacientes classificados com os graus IA, IIA e IIB. Doentes com sangramento difuso, grau IB, também podem ser tratados com recurso à endoscopia apesar da menor probabilidade de recorrência.

Grau	Imagem endoscópica	Risco de recidiva
I	Hemorragia Activa	
IA	Sangramento em jacto	85-100%
IB	Sangramento difuso	10-27%
II	Sinais de hemorragia recente	
IIA	Vaso visível	50%
IIB	Coágulo aderente	30-35%
IIC	Manchas de hematina	<8%
III	Fundo limpo (sem sinais de hemorragia)	<3%

Tabela I – Classificação de Forrest. Adaptado de Forrest *et al.* 1974.

Um outro meio de estabelecer o prognóstico de um quadro de HDA por UP é o cálculo da escala de Rockall, criada em 1996 após a realização de um estudo prospectivo e multicêntrico com elevado número de pacientes com HDA. A escala com os factores de risco foi criada para um primeiro grupo de 4185 pacientes e validada com um segundo grupo de 1625 pacientes (tabela 2). O somatório das pontuações atribuídas a determinados critérios permite classificar os pacientes em baixo risco (<2), risco intermédio (3-4) e risco elevado (5-11) de recidiva da hemorragia e mortalidade (Rockall *et al.* 1996).

Variável	Pontuação
Idade (anos)	
<60	0
69-70	1
>80	2
Estado hemodinâmico	
Estável (TAS>100 mm Hg e FC<100 bpm)	0
Taquicardia (TAS>100 mm Hg e FC> 100 bpm)	1
Hipotensão (TAS<100 mm Hg)	2
Comorbilidades	
Ausência	0
Cardiopatia isquêmica, ICC, DPOC, outras	2
IRC, IH, Neoplasia disseminada	3
Diagnóstico	
Mallory-Weiss/ Sem lesão/ Sem sinais de hemorragia	0
Outro diagnóstico	1
Neoplasia gastrointestinal	2
Sinais de Hemorragia Recente	
Ausência ou deposição de hematina	0
Sangue presente, hemorragia activa, vaso visível, coágulo aderente	2

Tabela II – Escala de Rockall. Adaptado de Rockall *et al.* 1996.

Mais recentemente foi criada uma escala de risco usada para prever o desfecho de um episódio de HDA sem recurso ao estudo endoscópico da lesão sangrante. Esta inclui critérios como: elevação dos níveis da urémia, redução dos níveis de hemoglobina, redução dos valores da tensão arterial sistólica, presença de taquicardia, melenas, síncope, falência hepática e falência cardíaca. Uma pontuação acima de 5 é indicação para tratamento endoscópico urgente e uma pontuação abaixo de 4 exclui essa necessidade (Blatchford *et al.* 2000).

Um estudo retrospectivo incluiu pacientes admitidos em meio hospitalar com diagnóstico de HDA secundária a UP entre 1995 e 1999, para testar três modelos prognósticos distintos. Um deles usou como factor prognóstico apenas a classificação de Forrest (tabela 1), obtendo uma capacidade preditiva elevada (ROCa=0,81); o segundo usou isoladamente factores pré-endoscópicos (idade superior a 75 anos, doença hepática e renal, tratamento com anticoagulantes, consumo de álcool numa quantidade superior a 50 g/dia, hemorragia gastro-intestinal prévia, forma de apresentação da hemorragia por hematemesa e melenas concomitantes, relação ureia/Cr>62, Htc<33% e TAS<110 mm Hg), tendo obtido uma capacidade preditiva aceitável (ROCa=0,70), o terceiro usou os factores pré-endoscópicos e endoscópicos, tendo obtido a maior capacidade preditiva (ROCa=0,87). A conclusão retirada foi que a classificação de Forrest é o principal factor preditivo para uma evolução desfavorável nos pacientes com HDA secundária a UP mas os factores clínicos também são relevantes, devendo assim complementar o processo de decisão terapêutica (Zaragoza *et al.* 2008).

Técnicas mais recentes podem contribuir para clarificar melhor os dados fornecidos pelo sistema de classificação de Forrest. Por exemplo, o uso do *ecodoppler* endoscópico tem demonstrado que alguns vasos visíveis não apresentam qualquer sinal de fluxo arterial, enquanto que algumas úlceras sem sinais de hemorragia ou apenas com manchas de hematina apresentam pulso arterial. A persistência de um sinal Doppler positivo está relacionado com recidiva da hemorragia (Wong 2004).

Um outro dado a ter em conta é a eficácia de diagnóstico da infecção por *H.pylori* no episódio de hemorragia por UP. Um estudo prospectivo analisou dois grupos de pacientes: um com hemorragia activa ou com estigmas de hemorragia recente à endoscopia (casos) e outro com UP não complicada (controlos). A infecção por *H.pylori* foi detectada tanto pelo teste rápido da urease como pelo exame histológico. A

taxa de falsos negativos no teste da urease no grupo em estudo (16,7%) foi significativamente maior do que no grupo controlo (5,6%) e a sensibilidade encontrada para este teste foi menor no grupo em estudo do que no grupo controlo (Tang *et al.* 2009). Num outro estudo retrospectivo foram revistos pacientes com HDA por UP, entre os anos de 1995 e 2000. Aqueles que tinham tido um resultado inicial negativo nos testes da infecção por *H.pylori* (teste rápido da urease, exame histológico ou ambos) foram submetidos a um novo exame electivo quatro a oito semanas depois, quase sempre com recurso ao teste respiratório da ureia. Este segundo teste detectou infecção por *H.pylori* em 57 dos 72 pacientes cujo teste inicial fora negativo, ou seja em 79% destes. A conclusão retirada é que um teste realizado na endoscopia de urgência, no episódio de hemorragia, não é suficientemente fidedigno para excluir a infecção por *H.pylori* e que, por esta razão, deve ser realizado um teste posterior para esclarecer por completo esta situação (Guell *et al.* 2006).

Terapêutica:

As possibilidades de tratamento da HDA secundária a UP incluem a terapêutica farmacológica, a terapêutica endoscópica, a radiologia de intervenção e a terapêutica cirúrgica.

A terapêutica farmacológica tem como objectivos principais reduzir a morbimortalidade, o risco de recidiva, a duração do internamento, a necessidade de transfusões sanguíneas e de abordagens endoscópicas ou cirúrgicas. Classes farmacológicas destinadas a reduzir a secreção ácida gástrica têm sido extensivamente usadas no tratamento da HDA secundária a UP. O motivo do uso recorrente destes

medicamentos deve-se à constatação que o ambiente ácido e a pepsina interferem no processo de hemostase das lesões. A acidez tem efeitos adversos tanto na via intrínseca como na via extrínseca da cascata da coagulação e inibe a agregação plaquetar. A manutenção de um pH superior a 6 melhora o processo de coagulação (Green *et al.* 1978). Os dois grupos de fármacos mais usados com este propósito são os inibidores dos receptores H₂ da histamina (IRH₂H) e os IBP. Diversos estudos têm sido levados a cabo para comparar a eficácia destes dois grupos de fármacos bem como as vias de administração mais adequadas para se atingir o efeito mais satisfatório.

Num ensaio clínico levado a cabo em dois hospitais do Irão, pacientes com características endoscópicas de hemorragia recente (tabela 1) secundária a UP foram separados aleatoriamente em dois grupos. O primeiro grupo foi tratado com infusão intravenosa de cimetidina 200 mg a cada 6 horas durante 3 dias, seguindo-se cimetidina oral 400 mg a cada 12 horas até se completarem 14 dias. No segundo grupo a cimetidina intravenosa inicial foi descontinuada, seguindo-se o tratamento com uma suspensão oral de 20 mg de omeprazol a cada 12 horas durante 3 dias que foi depois substituída por cápsulas de omeprazol de 20 mg a cada 12 horas até ao 14º dia. Verificou-se que a necessidade de transfusões sanguíneas foi muito menor no grupo tratado com omeprazol oral do que no grupo tratado com cimetidina e a taxa de recidiva da hemorragia foi significativamente mais baixa no grupo tratado com omeprazol oral (15%) do que no grupo tratado com cimetidina intravenosa (50%) ($p < 0,001$) (Khoshbaten *et al.* 2006).

Um outro estudo randomizado reuniu pacientes com HDA secundária a UP e com sinais endoscópicos de hemorragia activa (em jacto ou difusa) ou vaso visível. Foi realizada hemostase endoscópica com recurso a injeção de adrenalina e termocoagulação. O grupo foi dividido aleatoriamente em partes iguais: metade dos pacientes foi tratada com pantoprazol IV (80 mg numa infusão de 5 minutos seguida de

infusão contínua de 8 mg/h) e a outra metade foi tratada com ranitidina IV (50 mg numa infusão de 5 minutos seguida de infusão contínua 6,25 mg/h). Foi feito um seguimento de 30 dias. A taxa de recidiva da hemorragia para o grupo tratado com pantoprazol foi de 6,9% e de 14,3% para o grupo tratado com ranitidina. Esta diferença não foi significativa uma vez que a dimensão da amostra não foi a adequada porque o estudo foi terminado pelo patrocinador antes do esperado (Jensen *et al.* 2006).

Estes estudos demonstram vantagem no uso dos IBP relativamente aos IRH2H em termos da prevenção da recidiva da hemorragia, possuindo impacto no prognóstico.

O uso dos IBP tem-se tornado consensual, tendo sido necessário estipular qual a via de administração ideal. Foi desenvolvida uma investigação para definir as diferentes implicações no pH gástrico da administração de lanzoprazole IV ou oral. Para tal procedeu-se à colocação de sondas de pHmetria intragástrica em pacientes com HDA após a realização da endoscopia diagnóstica e por um período de 24 horas. Verificou-se que na primeira hora o pH intragástrico médio foi de 5,3 nos pacientes tratados pela via IV e de 3,3 nos pacientes tratados *per os*. A subida do pH acima de 6 levou cerca de 2 a 3 horas no primeiro grupo e cerca de 3 a 4 horas no segundo. Conclui-se então que os IBP endovenosos permitem uma subida mais rápida do pH para um valor acima de 6 (Laine *et al.* 2008), valor este que permite uma melhoria na função da coagulação intragástrica contribuindo para a cessação da hemorragia (Green *et al.* 1978). A relação efectividade-custo de ambas as vias também tem vindo a ser comparada, sendo que as ilações retiradas não são unânimes. Foram comparadas três diferentes estratégias de tratamento pós-endoscópico em doentes com hemorragia secundária à UP: IBP *per os*, IBP IV e IRH2H IV. Esta última estratégia foi classificada como a menos eficaz e mais dispendiosa de todas, vindo reforçar as ideias referidas anteriormente no que respeita aos IRH2H. No que toca às duas vias de administração dos IBP, concluiu-se que a

maior eficácia da via IV pode não compensar o seu custo quando comparada com a via oral (Spiegel *et al.* 2006). Um outro estudo foi realizado com pacientes tratados por via endoscópica e com presença de imagens de hemorragia activa, vaso visível ou coágulo aderente. Estes pacientes foram divididos em três grupos, recebendo tratamento com pantoprazol IV, pantoprazol oral e placebo, e comparados quanto à taxa de recidiva do episódio de hemorragia nos 30 dias subsequentes, que foi de 5,9%, 11,8% e 27% respectivamente. Concluiu-se que o tratamento com IBP IV é mais eficaz e menos dispendioso que o tratamento com IBP oral em altas doses (Barkun *et al.* 2008).

Qualquer que seja a via de administração usada é necessário ter em conta qual a dose que deve ser preconizada. Um estudo retrospectivo fez a revisão dos registos de um hospital de Paris entre 1997 e 2004, seleccionando todos os casos de HDA secundária a UP com estigmas endoscópicos de hemorragia activa ou vaso visível não sangrante e que tinham sido eficazmente tratados por via endoscópica com injeção de adrenalina. Foram definidos dois períodos temporais: 1997-2001(G1)(n=45) no qual os pacientes foram tratados com 40 mg de omeprazol IV até que a alimentação fosse possível e depois com 40 mg/dia oral durante uma semana; 2001-2004(G2)(n=69) no qual os pacientes foram tratados com uma injeção de 80 mg de omeprazol em bolus, infusão contínua de 8mg/h durante 72 horas seguida de terapêutica oral com 40 mg/dia durante uma semana. O segundo grupo obteve taxas significativamente menores de recidiva (G1=24% vs G2=7%, p=0,01), mortalidade (G1=11% vs G2=0%, p<0,001) e necessidade de cirurgia (G1=9% vs G2=1%, p=0,05) , concluindo-se que os resultados são mais favoráveis com doses mais elevadas de IBP (Simon-Rudler *et al.* 2007).

Um outro ponto de interesse é o momento em que deve ser administrado o fármaco. Um estudo retrospectivo foi levado a cabo com pacientes com episódio de hemorragia aguda gastrointestinal não varicosa. Uma parte dos pacientes recebeu

terapêutica pré-endoscópica com IBP *per os* ou IV, sendo que os restantes não foram submetidos a esta medida. Este estudo demonstrou que no primeiro grupo a recidiva do episódio, a mortalidade, a necessidade de tratamento cirúrgico e a duração da permanência hospitalar eram menores que no segundo grupo (Keyvani *et al.* 2006). Estudos foram realizados com o objectivo de aferir a relação custo-efectividade desta medida. Um destes comparou o desenlace do episódio de HDA em pacientes com terapêutica com IBP enquanto aguardavam endoscopia e em pacientes apenas medicados com este fármaco depois de conhecidas as características endoscópicas da lesão. O denominador da relação custo-efectividade usado foi a proporção de pacientes sem recidiva da hemorragia. Foi concluído que esta medida era apenas ligeiramente mais eficaz e mais dispendiosa que a ausência da mesma nos EUA (Al-Sabah *et al.* 2008).

Uma outra classe de fármacos que tem sido discutida no tratamento médico da HDA secundária a UP é composta pela somatostatina e pelo seu análogo octeótido. Estas substâncias têm a capacidade de reduzir o fluxo sanguíneo da mucosa gástrica e a secreção de HCl e pepsina, levando à diminuição da actividade proteolítica que dificulta a hemostase. Apesar de todos estes mecanismos apresentarem vantagens potenciais no tratamento da hemorragia o seu papel não foi ainda suficientemente esclarecido, sendo necessário um estudo mais aprofundado (Sgouros *et al.* 2006).

Como já foi referido anteriormente, a EDA é essencial no diagnóstico e estratificação do risco dos pacientes com HDA. Através das características endoscópicas as lesões são classificadas como sendo de alto ou baixo risco de recidiva através da classificação de Forrest (tabela 1). As lesões consideradas de alto risco são: Ia (hemorragia em jacto), IIa (vaso visível não sangrante) e IIb (coágulo aderente). Já as

consideradas de baixo risco são: IIc (lesão com manchas de hematina) e III (base limpa/sem sinais de hemorragia). Os primeiros pacientes têm indicação para receber terapêutica hemostática endoscópica (Barkun *et al.* 2003). Com este intuito diversas técnicas foram desenvolvidas, podendo ser agrupadas consoante as suas características em: **injecções** (adrenalina, produtos esclerosantes e factores de coagulação), **térmicas** (electrocoagulação multipolar, sonda térmica, coagulação com árgon plasma) e **mecânicas** (clips hemostáticos). A terapêutica combinada consiste no uso de mais que uma destas técnicas na mesma manobra terapêutica (Kovacs and Jensen 2002, Kovacs and Jensen 2007).

Métodos Injectáveis:

Esta é a técnica mais frequentemente usada em situações em que é necessária uma hemostase urgente, quer isoladamente quer em combinação com técnicas mecânicas ou térmicas. Tem como vantagens essenciais o facto de ser de fácil execução técnica, pouco dispendiosa e largamente disponível (Kovacs and Jensen 2002, Kovacs and Jensen 2007). Se a injeção não for administrada no local certo pode mascarar a área ideal para uma segunda abordagem terapêutica. Além disso o fluido injectado vai-se dissipando gradualmente o que faz com que o efeito seja de curta duração (Park *et al.* 2007).

Uma substância usada com frequência é a adrenalina diluída (1:10.000), a qual faz o controlo da hemorragia através de um triplo mecanismo: tamponamento local, precoce e breve, vasoconstrição e estimulação da agregação plaquetar, mais tardios. Um estudo prospectivo randomizado com pacientes cuja EDA revelava estigmas de hemorragia activa teve o objectivo de aferir qual o volume ideal de adrenalina a injectar.

Foram aleatoriamente formados três grupos de pacientes aos quais foram administrados volumes diferentes desta substância: 20 ml, 30 ml e 40 ml, comparando taxa de hemostase inicial, taxa de recidiva da hemorragia, taxa de necessidade cirúrgica ou transfusional, taxa de perfuração de UP, taxas de mortalidade devidas à hemorragia nos 30 dias seguintes e duração do internamento. Parâmetros clínicos como a tensão arterial e a frequência cardíaca foram monitorizados. A taxa de perfuração foi significativamente superior no grupo tratado com 40 ml(5,3%), em confronto com a dos grupos tratados com 30 ml(0%) e 20 ml(0%)($p<0,05$). A taxa de recidiva da hemorragia foi significativamente superior no grupo tratado com 20 ml(20,3%), agora em confronto com os grupos tratados com 30 ml(5,3%) e 40 ml(2,8%)($p<0,05$). Verificou-se uma elevação significativa da TA sistólica ($p<0,01$) após a injeção de adrenalina no grupo tratado com 40 ml. Com base nestas informações concluiu-se que o volume ideal de injeção de adrenalina para a hemostase de UP com hemorragia activa é de 30 ml, uma vez que é capaz de prevenir a recorrência do episódio hemorrágico e apresenta um baixo índice de complicações (Liou *et al.* 2006).

A injeção de adrenalina é um bom tratamento hemostático de primeira linha uma vez que com ele se obtêm altas taxas de hemostase inicial (Liou *et al.* 2006). Contudo o facto de o efeito ser passageiro aponta para a necessidade de uma técnica adicional para melhorar a eficácia da hemostase e os resultados do tratamento. Uma série de estudos randomizados foi incluída numa meta-análise que teve em vista clarificar esta necessidade de uma terapêutica dupla. Os estudos seleccionados faziam a comparação entre a terapêutica com adrenalina isoladamente e a terapêutica concomitante com adrenalina e um outro método endoscópico. Verificou-se que a adição de uma segunda manobra terapêutica reduzia as taxas de manutenção e recidiva da hemorragia de 18,4% para 10,6%, as taxas de necessidade de intervenção cirúrgica

de 11,3% para 7,6% e as taxas de mortalidade de 5,1% para 2,6%. Esta redução da taxa de recidiva hemorrágica era independente do método usado em segunda instância (Calvet *et al.* 2004).

Além da adrenalina existe um conjunto de outras substâncias químicas que são usadas como agentes hemostáticos injectáveis. Um dos grupos é composto por substâncias não constritoras como as soluções salinas hipertónicas, soluções de glicose e água destilada (Lesur *et al.* 2000). Estas substâncias exercem uma compressão local. Um estudo prospectivo randomizado comparou o uso de uma destas substâncias, mais concretamente da água destilada com o uso da adrenalina e concluiu que os volumes necessários para se estabelecer a hemostase não apresentavam diferenças significativas e que o tamponamento local com a água destilada é tão seguro e eficaz como com a solução de adrenalina (Lai *et al.* 1994).

Um outro grupo é formado pelos produtos esclerosantes como o etanol, polidocanol e a etanolamida. Estas substâncias promovem uma agregação plaquetar mais marcada que a injeção de adrenalina. Um estudo avaliou 331 pacientes com HDA secundária à UP tratados endoscopicamente com injeção de etanol puro, considerando factores como a hemostase inicial, a recidiva da hemorragia e a mortalidade. A recidiva ocorreu em cerca de 4% dos indivíduos, mas a repetição da manobra levou a uma hemostase completa em todos os casos. A taxa de mortalidade verificada foi nula. Concluiu-se que este método hemostático tem uma elevada eficácia (Asaki 2000). O etanol e todos os outros produtos esclerosantes têm, no entanto um intenso efeito inflamatório local, podendo levar a necrose tecidular com risco de perfuração gástrica. Por este motivo a quantidade de produto administrada deve ser baixa (Church *et al.* 2000).

Existe ainda um grupo formado por substâncias biológicas como a trombina e a cola de fibrina, menos frequentemente usadas (Kovacs and Jensen 2007). A primeira tem a capacidade de acelerar a transformação de fibrinogénio em fibrina levando à formação de um coágulo. Segundo um estudo realizado com pacientes sujeitos a ressecção cirúrgica de UP, que tinham previamente recebido terapêutica endoscópica com injeção de cola de fibrina e análise histológica da peça operatória, concluiu-se que esta substância leva à formação de um tecido de granulação rico em fibroblastos potenciando a cicatrização da úlcera sangrante (Pescatore *et al.* 1998).

Métodos térmicos:

Estes métodos dividem-se em dois grandes grupos, consoante agem por contacto ou sem a existência deste.

Os métodos do primeiro grupo caracterizam-se por aposição directa sobre os estigmas de hemorragia detectados ou sobre o local de sangramento, desenvolvendo uma pressão moderada que leva à interrupção do fluxo sanguíneo. De seguida procede-se à transmissão de energia térmica através de diferentes dispositivos endoscópicos que leva à coagulação das proteínas tecidulares, provoca vasoconstricção local e activa a cascata de coagulação plaquetar. Um destes métodos térmicos de contacto é a electrocuagulação, que pode ser bipolar ou multipolar consoante exista um fluxo de corrente eléctrica entre dois ou mais electrodos separados por 1 ou 2 mm e situados na ponta da sonda endoscópica. Aplicações subsequentes de um valor baixo de energia de longa duração têm a capacidade de consolidar artérias de diâmetro superior a 2 mm (Jensen and Machicado 2005). Um outro método de contacto é a sonda de aquecimento cuja ponta consiste em metal coberto de teflon, aquecido por um sistema computacional

(Jensen 1991). A sonda é colocada directamente sobre o local de sangramento ou sobre o vaso visível não sangrante e a coagulação ocorre com um nível de energia de 25 a 30 J, usando 4 a 5 pulsos num total de 125 a 150 J (Jensen and Machicado 2005).

O segundo grupo inclui a coagulação por argon-plasma e a coagulação por laser. No primeiro método uma corrente de alta frequência é gerada pelo gás de argon ionizado e o calor provocado leva à coagulação e desvitalização dos tecidos. A profundidade a que esta acção se desenvolve é no máximo de 3 mm o que permite a prevenção de complicações como a perfuração. No entanto, este método também pode ter desvantagens. Se a sonda contactar acidentalmente com o tecido, não respeitando uma margem mínima de 2 mm, pode haver lesão tecidular com disseminação do gás para a submucosa. Por outro lado, não deve haver interposição de líquido, nomeadamente de sangue, entre a sonda e a região tecidular a ser tratada, sob pena de ocorrer uma coagulação superficial, sem tratamento adequado da área subjacente. As aplicações de argon plasma devem ter uma duração entre 0,5 e 2 segundos. Um estudo prospectivo fez uma comparação entre o uso de deste método com a sonda de aquecimento anteriormente referida, que concluiu que a hemostase era mais rápida com a coagulação por argon plasma (60 +/- 19 segundos) do que com a sonda de aquecimento (115 +/- 28 segundos)($p < 0,05$). Outros critérios como a recorrência da hemorragia, a mortalidade a 30 dias e a necessidade de cirurgia de urgência foram considerados sobreponíveis em ambos os métodos (Cipolletta *et al.* 1998). O facto de não existir contacto com a superfície lesional permite o tratamento de áreas mais extensas mais rapidamente (Kwan *et al.* 2006). O segundo método consiste no uso de um laser que promove a coagulação circunferencial dos tecidos em torno da região sangrante pela conversão de luz em energia térmica. O tipo de laser mais frequentemente usado é o Nd-Yag (neodymium:yttrium aluminum garnet) e a aplicação

deve ser realizada a uma distância mínima de 2 a 3 mm dos segmentos arteriais visíveis (Buchi 1988). Estudos comparativos demonstraram que a terapêutica por laser parece estar associada a uma maior taxa de complicações que a coagulação por árgon-plasma, além de que é comprovadamente uma técnica mais dispendiosa (Kwan *et al.* 2006).

Mais recentemente tem sido introduzido um novo método térmico no tratamento da hemorragia secundária à UP: os fórceps hemostáticos com coagulação suave. Este dispositivo tem como uso primário a hemostase de vasos sanguíneos lacerados no decorrer de uma dissecação endoscópica submucosa, técnica de tratamento de lesões neoplásicas gástricas. No entanto, estudos recentes demonstram o seu interesse no tratamento de hemorragias digestivas de natureza benigna, nomeadamente devidas a UP gastroduodenal. Um estudo multicêntrico investigou os resultados do tratamento com fórceps hemostáticos de pacientes com UP sangrante ao longo do ano de 2008. A hemostase inicial foi conseguida em 98,4% dos pacientes, sendo que a recidiva da hemorragia ocorreu em 11,5%. Não houve registo de quaisquer complicações severas ou de óbitos relacionados com o procedimento, o que levou à conclusão que o uso de fórceps hemostáticos oferece uma eficácia e segurança comparáveis a outros métodos endoscópicos (Fujishiro *et al.* 2010).

Métodos mecânicos:

Esta técnica pode ser realizada com diversos materiais como: clips hemostáticos, *endoloops* e bandas de ligação.

Os clips hemostáticos são dispositivos metálicos com a capacidade de abarcar a submucosa, aproximar e selar os vasos, produzindo uma hemostase semelhante à que é atingida cirurgicamente, sem interferir na cicatrização e regeneração da lesão e

constituem o método mecânico mais extensivamente estudado. Para que este método seja eficaz é necessária a colocação do clip no local preciso, tornando-se inútil quando os vasos responsáveis pela hemorragia apresentem um diâmetro superior a 2 mm. Uma outra limitação da técnica é a dificuldade em aceder a úlceras em determinados territórios como sendo a pequena curvatura gástrica e a parede posterior do bolbo duodenal. Na maioria dos casos os clips libertam-se espontaneamente entre duas a quatro semanas sendo eliminados nas fezes (Chuttani and Barkun 2006).

Tal como os métodos térmicos, os clips hemostáticos são usados em combinação com a injeção de adrenalina. Um estudo prospectivo demonstrou que as taxas de hemostase iniciais são sobreponíveis quando consideramos um grupo tratado apenas com injeção de adrenalina por comparação com um outro grupo tratado com a mesma injeção em combinação com a colocação de clips hemostáticos. No entanto, no segundo grupo foram verificadas taxas significativamente menores de recidiva da hemorragia e de necessidade de intervenção cirúrgica urgente (Lo *et al.* 2006).

A comparação entre os métodos térmicos e os métodos mecânicos também tem sido alvo de interesse. Um estudo prospectivo randomizado estabeleceu a comparação entre a coagulação por árgon plasma e a colocação de clips hemostáticos, usando a injeção de adrenalina como denominador comum. Este ensaio foi desenvolvido entre 2007 e 2008 e incluiu pacientes com UP sangrante e estigmas endoscópicos de alto risco. Estes foram aleatoriamente divididos em dois grupos: um grupo foi tratado com injeção de adrenalina e coagulação por árgon-plasma e outro foi tratado com injeção de adrenalina e clips hemostáticos. Não se constatarem diferenças significativas na avaliação independente de parâmetros como hemostase inicial, taxa de recidiva, necessidade de cirurgia e mortalidade. No entanto, quando todos os parâmetros são

avaliados em conjunto verifica-se uma vantagem significativa para o segundo grupo ($p=0,042$) (Taghavi *et al.* 2009).

Endoloops são cordões de nylon que promovem uma ligação mecânica dos tecidos sem cauterização. Tais dispositivos têm como principal utilidade a prevenção e o controlo de hemorragias pos-polipectomia (Nelson *et al.* 2001). No entanto, a sua aplicabilidade pode se estender ao tratamento da hemorragia por UP como é perceptível no relato do seguinte caso clínico: um homem de 55 anos de idade foi admitido em meio hospitalar com uma história de melenas com 2 dias de evolução. Foi realizada EDA de urgência que revelou a existência de uma úlcera da região antral com sangramento difuso dos bordos(Forrest IB). Foi tratado com injeção de adrenalina e coagulação por árgon-plasma, tendo-se atingido a hemostase. Após um período de 18 horas sem evidência clínica de recidiva e de acordo com o protocolo local foi realizada uma nova EDA (*second-look*) que evidenciou nova hemorragia difusa. Foi administrada nova injeção de adrenalina que se mostrou ineficaz. Partiu-se então para um método mecânico com recurso a clips hemostáticos, mas mesmo a colocação de 9 destes dispositivos se revelou infrutífera. Com o intuito de aumentar a pressão local para estancar a hemorragia que se mantinha, procedeu-se a fixação de todos os clips hemostáticos com 2 *endoloops*, o que fez com que houvesse uma justaposição das margens, cobrindo a base da úlcera e levando à cessação imediata da hemorragia. Esta não voltou a surgir e ao 12º dia o doente teve alta hospitalar após a realização de uma EDA de controlo, a qual revelou a existência de uma úlcera fibrótica com 3 mm de diâmetro. Concluiu-se então que esta combinação pouco habitual de métodos endoscópicos foi eficaz no tratamento de uma situação de urgência na qual os métodos de referência se mostraram inglórios (Ráczy *et al.* 2009). Será, no entanto, necessária uma investigação mais aprofundada a respeito da eficácia deste método.

As bandas de ligação constituem um método bem estabelecido para o tratamento quer urgente quer electivo de varizes esofágicas; nos últimos anos este tem também vindo a ser usado no tratamento de hemorragia de fonte não varicosa, nomeadamente no tratamento de UP sangrante (Park *et al.* 2004). Um estudo prospectivo considerou pacientes com HDA secundária a UP, identificada endoscopicamente e nos quais pelo menos duas tentativas de atingir a hemostase com injeções (adrenalina e álcool absoluto) tinham falhado. Estes doentes foram então tratados com recurso à colocação de bandas de ligação, em número suficiente para que se atingisse a cessação da hemorragia. A hemostase inicial foi conseguida em todos os pacientes e não houve recorrência em nenhum deles. Não se registaram óbitos devido à hemorragia nem quaisquer complicações devidas ao procedimento. Desta forma foi possível concluir que as bandas de ligação constituem um método muito eficaz para o controlo de hemorragia severa em pacientes cuja terapêutica prévia com técnicas injectáveis não tinha obtido sucesso (Misra *et al.* 2005).

A terapêutica combinada com injeção de adrenalina e um método térmico, nomeadamente a electrocuagulação multipolar ou a sonda de aquecimento, ou um método mecânico, sobretudo clips hemostáticos, é considerada *standard* no tratamento da hemorragia secundária a UP com estigmas endoscópicos de alto risco. Cada uma destas técnicas apresenta mecanismos diferentes para atingir a hemostase pretendida e isto faz com que se obtenham efeitos aditivos benéficos (Kovacs and Jensen 2007).

A realidade da terapêutica endoscópica relatada para pacientes adultos também é, em alguns pontos, aplicável a pacientes em idade pediátrica. Um estudo retrospectivo fez a revisão dos processos clínicos de 115 crianças e adolescentes com idades compreendidas entre 6 e 17 anos, admitidos em ambiente hospitalar por ocorrência

HDA por UP entre 1999 e 2006. Em trinta casos foram descobertos estigmas endoscópicos de alto risco. Na maioria dos casos a hemostase foi conseguida por injeção de adrenalina com ou sem a aplicação da sonda de aquecimento, tendo sido atingida por colocação de clip em apenas um caso. Apenas uma criança com recidiva hemorrágica necessitou de nova manobra terapêutica endoscópica. Não se registaram complicações em qualquer dos pacientes. A conclusão retirada deste estudo é que a hemostase por via endoscópica é também segura e eficaz na idade pediátrica (Wong *et al.* 2006).

Os pacientes em que ocorre uma recidiva da hemorragia após terapêutica endoscópica podem ser tratados uma segunda vez por esta via. Durante muito tempo persistiu a conclusão de que, se a segunda intervenção endoscópica falhasse, a cirurgia de emergência seria a única opção terapêutica (Qvist and Arnesen 1994). No entanto, este tipo de intervenção cirúrgica tem um elevado risco de mortalidade (40%) e morbilidade (47%) associada, uma vez que a hemorragia secundária à UP ocorre preferencialmente em idosos, com condições clínicas precárias de base (Cheynel *et al.* 2001). Este facto levou a que se desenvolvessem técnicas alternativas à cirurgia, nomeadamente a embolização arterial transcater (EAT) (Holme *et al.* 2006).

O candidato típico a uma EAT é um paciente com hemorragia maciça, necessidade transfusional de quatro unidades de sangue em 24 horas ou instabilidade hemodinâmica (TAS<100 mm Hg e FC>100 bpm), que não respondeu favoravelmente às manobras de reposição de volume combinadas com terapêutica farmacológica e, pelo menos, uma tentativa de hemostase por via endoscópica. Na maioria dos estudos efectuados até ao momento neste domínio a técnica tem como via de abordagem a

artéria femoral. Depois de se aceder à artéria hepática comum procede-se à instilação de contraste para delinear a anatomia vascular e identificar uma região de extravasamento. Se esta não for visível pode ser necessário proceder à cateterização supra-selectiva das artérias gastroduodenal, gástrica esquerda ou esplénica consoante a provável localização da hemorragia prevista pela endoscopia prévia. Se ainda assim não for possível identificar o local de sangramento é necessário recorrer a uma embolização às cegas guiada pela localização endoscópica (Loffroy and Guiu 2009). A embolização é realizada através da aplicação local de produtos como: gelfoam, álcool de polivinil e colas de cianoacrilico (Kim and Duddalwar 2005).

No que toca a complicações, é de referir que hematomas e problemas relacionados com o contraste têm uma frequência semelhante à de outros procedimentos endovasculares. Uma complicação específica que pode surgir é a isquémia duodenal em consequência da embolização dos ramos terminais musculares da artéria gastroduodenal, provocando dor epigástrica persistente, náuseas e ocasionalmente vómitos. Esta pode levar ao desenvolvimento de uma estenose duodenal vários anos depois, sendo necessária uma intervenção cirúrgica nos pacientes com sintomas persistentes de obstrução. A embolização inadvertida da artéria hepática comum pode provocar um amplo espectro de alterações que pode ir desde a breve elevação dos marcadores de função até à falência hepática, mais provável em pacientes com patologia cirrótica de base (Loffroy and Guiu 2009).

Um estudo seleccionou 40 pacientes com recidiva da hemorragia por UP após tratamento endoscópico e/ou cirurgia e submeteu-os a tratamento com EAT. Verificou-se a obtenção de uma hemostase definitiva em 65% dos casos, a sobrevivência de 75% dos pacientes, a diminuição das necessidades transfusionais de um número médio de 14 unidades antes do tratamento para um número médio de 2 após o tratamento e a

ausência do desenvolvimento de complicações (Holme *et al.* 2006). Um outro estudo retrospectivo teve como objectivo aferir a segurança, a eficácia e os desenvolvimentos a curto e a longo prazo do tratamento com EAT em 60 pacientes com hemorragia maciça secundária a UP, cujo tratamento endoscópico não tinha tido sucesso. O risco cirúrgico destes doentes era elevado, dada a sua idade avançada, com uma média de 69,4 anos, e a existência de comorbilidades graves (uma ou mais em 90% dos pacientes). Constatou-se que 10,5% dos pacientes apresentaram recidiva da hemorragia nas primeiras 72 horas necessitando de um reintervenção por endoscopia, EAT ou cirurgia, 28,1% dos pacientes faleceram nos 30 dias seguintes. Não houve registo de complicações graves relacionadas com a embolização nem de recidiva da hemorragia após o primeiro mês (Loffroy *et al.* 2009).

Concluiu-se que a EAT selectiva é segura e eficaz no controlo de hemorragias maciças secundárias a UP e que normalmente esta técnica evita a cirurgia em pacientes de alto risco, apesar de a sobrevivência depender largamente das condições de saúde subjacentes.

Está descrita uma recorrência de cerca de 15 a 20% após o estabelecimento da hemostase por EDA. Um estudo prospectivo randomizado estabeleceu a comparação entre a terapêutica cirúrgica e a reintervenção por EDA após uma primeira tentativa endoscópica falhada em 3473 pacientes com hemorragia secundária a UP entre 1994 e 1998. Destes, 92 tiveram recidiva do episódio hemorrágico sendo divididos em dois grupos: 44 foram tratados cirurgicamente e 48 endoscopicamente. Destes últimos 35 foram eficazmente tratados e 13 tiveram que ser submetidos a cirurgia de salvamento, 11 por falha na obtenção da hemostase e 2 pela ocorrência de perfuração secundária aos métodos de termocoagulação. A ocorrência de complicações foi significativamente

superior no grupo da cirurgia($p=0,03$). O número de mortes a 30 dias foi superior no grupo da cirurgia, ainda que esta diferença não seja estatisticamente significativa ($p=0,37$). Outros dados como a necessidade de internamento em unidade de cuidados intensivos, duração total de permanência hospitalar e número de transfusões sanguíneas necessárias, foram sobreponíveis em ambos os grupos. A conclusão retirada é que uma segunda tentativa de tratamento endoscópico reduz a necessidade de uma abordagem cirúrgica sem aumentar o risco de morte e está associada a uma menor taxa de complicações (Lau *et al.* 1999).

Devido ao maior conhecimento da UP e ao uso generalizado da EDA como via diagnóstica e terapêutica de primeira linha nas suas complicações, nomeadamente na hemorragia, o papel da cirurgia nesta área alterou-se de forma marcada nas últimas duas décadas, passando a ser utilizada quando não se consegue proceder ao controlo da hemorragia pela via endoscopia e/ou por radiologia de intervenção. Factores como idade avançada, diversas comorbilidades, hipotensão devida à hemorragia e úlceras de grandes dimensões aumentam a probabilidade de um segundo tratamento endoscópico falhar e de uma deterioração rápida dos pacientes (Schoenberg 2001). Neste sentido tem-se discutido as vantagens de uma intervenção cirúrgica electiva. Um estudo multicêntrico randomizado comparou uma segunda tentativa de terapêutica endoscópica com a realização de cirurgia precoce e programada em pacientes com hemorragia activa ou vaso visível maior ou igual a 2 mm. A recidiva hemorrágica ocorreu em 50% dos pacientes do grupo tratado por EDA e em 4% dos pacientes do grupo submetido a cirurgia electiva, concluindo-se que este é um método eficaz, sobretudo nos pacientes com as características referidas. No entanto, há que ressaltar que esta percentagem pode variar consoante o método endoscópico usado, e que a maioria destes pacientes pode ser tratada por uma nova manobra endoscópica sem necessitar de cirurgia emergente.

Todavia quando esta medida extrema é necessária verifica-se que o prognóstico é mais reservado (Imhof 2003).

Um outro ponto de interesse é a escolha da técnica cirúrgica ideal. De um ponto de vista geral podemos dividir as abordagens cirúrgicas em mínimas e definitivas. O primeiro grupo tem como objectivo apenas atingir a hemostase, com técnicas como a simples sutura da úlcera sangrante, enquanto que no segundo grupo se acrescenta uma manobra de redução da secreção ácida, tal como a vagotomia e piloroplastia ou as ressecções gástricas distais. A aplicação de cirurgias menos agressivas em associação a armas terapêuticas como a erradicação da infecção por *H.pylori* e o recurso a fármacos anti-secretores tem sido usada em detrimento de técnicas mais agressivas. Um estudo retrospectivo concluiu que, entre 1999 e 2003 houve uma diminuição significativa dos casos de hemorragia aguda secundária a UP e do tratamento por vagotomia ($p=0,027$) (Reuben *et al.* 2007). Uma avaliação retrospectiva teve como objectivo comparar resultados de pacientes tratados cirurgicamente para UP complicada entre 1990-1999 e 2000-2009. Um total de 50 pacientes foi avaliado, sendo que 36 pertenciam ao primeiro grupo temporal e 14 ao segundo. Constatou-se uma diminuição substancial no recurso a cirurgias para redução da secreção ácida e, apesar deste fenómeno, houve um declínio na mortalidade e da taxa de recidiva da hemorragia de uma década para a outra, o que aponta para a segurança das técnicas cirúrgicas apenas de intuito hemostático. Apesar da menor necessidade de considerar os procedimentos mais agressivos, os pacientes que necessitam de intervenções cirúrgicas emergentes podem apresentar grande destruição associada às lesões necessitando de um maior engenho cirúrgico, e por isso, os procedimentos de “damage-control” podem não ser suficientes (Smith and Wilson 2010). Estes factos indicam que a escolha da técnica ideal está dependente de cada caso concreto e dos meios técnicos disponíveis.

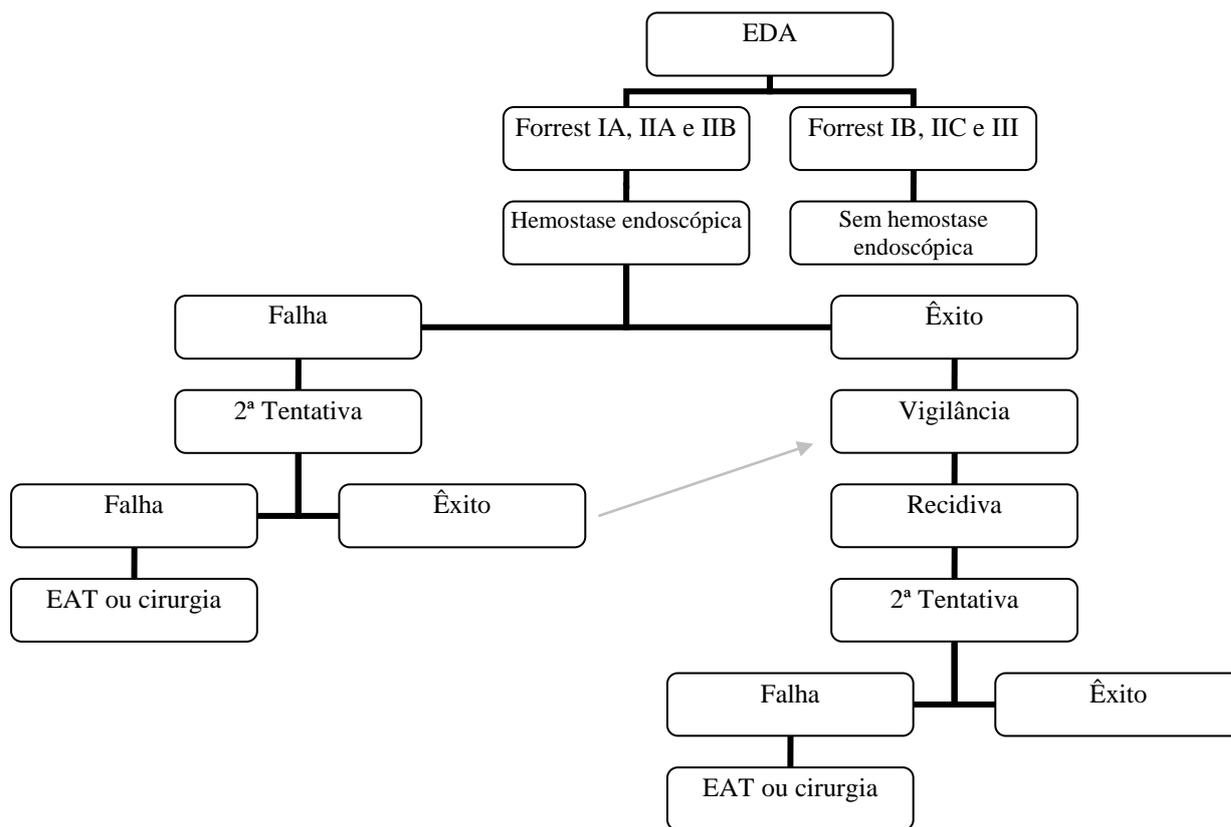


Fig. 1. Algoritmo do tratamento da HDA secundária a UP.

Perfuração:

Esta complicação segue-se à hemorragia em termos de prevalência verificando-se em 2 a 10% dos pacientes com UP, no entanto é responsável por mais de 70% dos óbitos relacionados com esta patologia (Druart *et al.* 1997). A idade média dos pacientes com perfuração de úlcera péptica (PUP) tem vindo a aumentar nos últimos tempos, sobretudo no sexo feminino (Lunevicius and Morkevicius 2005).

A ocorrência de PUP tem sido relacionada com diversos factores etiológicos. Como é do conhecido, a infecção por *H.pylori* está presente na esmagadora maioria dos doentes com úlcera péptica (95% dos doentes com UP duodenal e 70-80% dos doentes com UP gástrica) e, por isso, é importante perceber até que ponto isto se reflecte nos doentes com PUP. Quarenta e sete pacientes com PUP foram avaliados quanto à presença de infecção por *H.pylori* pelo teste da urease e verificou-se que 73% eram positivos, independentemente da toma prévia de AINE. Nestes doentes procedeu-se a erradicação da infecção com ranitidina, omeprazol durante 6 semanas e dois antibióticos durante 10 dias (amoxicilina e metronidazol), tratamento que teve uma taxa de sucesso de 96%. O seguimento destes doentes foi favorável, sem necessidade de reintervir cirurgicamente e sem registo de mortalidade (Metzger *et al.* 2001).

O tabaco parece ser um factor de risco de grande importância. Um estudo caso-controlo propôs-se a aferir a extensão deste papel, concluindo que existe uma relação significativa dose-resposta ($p=0,001$) e que 76% das PUP no grupo etário dos 15 aos 74 anos poderiam ser atribuídas ao tabagismo crónico (Svanes *et al.* 1997). Um outro factor predisponente para a ocorrência de PUP é o consumo de AINE e AAS, sobretudo na população idosa. Um estudo demonstrou uma incidência de PUP superior nos indivíduos com mais de 65 anos medicados com AINE do que nos indivíduos mais

juvems medicados com os mesmos fármacos (Taha *et al.* 2008). Outros grupos de medicamentos menos frequentemente mencionados podem ser implicados no surgimento de uma PUP. Um destes grupos é constituído pelos glicocorticóides. Um estudo pretendeu aferir o impacto do uso destes fármacos, por um período superior a 60 dias antes da admissão hospitalar por PUP, na mortalidade nos 30 dias que se seguiram, concluindo que esta era mais de duas vezes superior no grupo submetido à corticoterapia (Christensen *et al.* 2006). Um outro grupo com efeito na mortalidade a 30 dias é composto pelos fármacos anti-psicóticos quer convencionais, como o haloperidol e a flufenazina, quer atípicos como a risperidona e a clorpromazina, entre outros. Verificou-se uma mortalidade 1,7 vezes superior no grupo de pacientes medicado com estes fármacos do que no grupo de pacientes que nunca os tinham tomado (Christiansen *et al.* 2008). Como é sabido, um outro factor que interfere no prognóstico de situações agudas como PUP é a existência de comorbilidades, sendo que a Diabetes mellitus é uma das mais relevantes. Os pacientes que sofrem desta patologia podem ter prognósticos mais sombrios devido a atrasos na cicatrização das lesões, maior indefinição dos sintomas devido à neuropatia e a risco aumentado de sepsis. Um estudo verificou que a mortalidade nos 30 dias que seguiram à PUP entre os pacientes diabéticos foi de 42,9% e de 24% nos doentes sem esta patologia (Thomsen *et al.* 2006).

Diagnóstico:

O diagnóstico desta complicação tem por base as manifestações clínicas. A apresentação típica deste quadro é uma dor severa de surgimento súbito nos andares superiores do abdómen, com generalização em poucas horas, devida à perfuração livre para a cavidade peritoneal resultando numa peritonite química e, posteriormente,

bacteriana. Esta dor é caracteristicamente agravada pelo movimento, o que leva o paciente a permanecer imóvel e a apresentar uma respiração superficial (Karnath and Mileski 2002). A dor pode depois irradiar para os ombros, devido à presença de ar sob o diafragma. Ao exame objectivo é típico encontrar sinais de irritação peritoneal, como defesa e contractura à palpação abdominal que pode ser tão marcada que torna evidente a presença do chamado “ventre em tábua”. Pode ainda ocorrer uma diminuição dos ruídos hidro-aéreos à auscultação abdominal (Ramakrishnan *et al.* 2007). No entanto, a clínica nem sempre é tão evidente. Nos idosos estes sintomas podem surgir mascarados ou ter uma apresentação atípica e diversa, sendo que a dor apenas surge em menos de metade dos doentes e a rigidez abdominal pode estar ausente em 80% dos casos (Martinez and Mattu 2006). Outros sintomas menos específicos tais como taquipneia, taquicardia, hipotensão, febre e oligúria, podem estar presentes apontando para um compromisso circulatório resultante de um síndrome de resposta inflamatória sistémica ou mesmo de um quadro de sepsis (Levy *et al.* 2003, Dellinger *et al.* 2008).

Alguns meios auxiliares de diagnóstico podem contribuir para o diagnóstico, sobretudo quando a clínica de apresentação é atípica. A radiografia toraco-abdominal simples com o paciente de pé é amplamente utilizada uma vez que pode permitir a visualização de ar intraperitoneal (pneumoperitoneu). Porém, a ausência deste sinal não exclui o diagnóstico de PUP, uma vez que este pode não ser visível em cerca de 40% dos casos. Um posicionamento em decúbito lateral pode melhorar a visibilidade, mas esta incidência é pouco frequentemente obtida (Martinez and Mattu 2006). Alguns centros usam ainda a ecografia abdominal e a TC (tomografia computadorizada) (Lagoo *et al.* 2002). Esta última confirma rapidamente um diagnóstico incerto de PUP ao evidenciar a existência de um pneumoperitoneu (Ramakrishnan *et al.* 2007), constituindo um método de elevada sensibilidade (Martinez and Mattu 2006). Um outro

dado de relevo é a possibilidade de discernir qual a localização exacta da perfuração, uma vez que esta noção é de extrema importância na terapêutica cirúrgica por via laparoscópica, abordagem de uso corrente nestes casos. Um estudo prospectivo foi desenvolvido para avaliar o rigor da TCMD (tomografia computadorizada multidetectora) na identificação do local exacto da perfuração no tubo digestivo. Para tal, foram seleccionados 85 pacientes com quadro de dor abdominal aguda e pneumoperitoneu observável na TC, submetidos a cirurgia nas 12 horas que se seguiram. Verificou-se que a análise das imagens foi preditiva do local da perfuração em 86% dos pacientes. A presença de bolhas de ar extra-luminais($p<0,001$), o espessamento local da parede($p=0,046$) e o defeito focal da parede são características fortemente preditivas da localização da perfuração (Hainaux *et al.* 2006). As técnicas imagiológicas actuais permitem fazer o diagnóstico correcto em 80% a 90% dos casos (Lagoo *et al.* 2002).

Terapêutica:

O primeiro passo da abordagem terapêutica é direccionado ao estado geral do paciente. Deve ser instituída fluidoterapia endovenosa para expansão do volume plasmático e colocada uma sonda nasogástrica para aspiração do conteúdo gástrico de forma a minimizar o esvaziamento para o peritoneu. Após o estabelecimento do diagnóstico inicia-se antibioterapia de largo espectro para cobrir Gram negativos, anaeróbios e Gram positivos (Ramakrishnan *et al.* 2007). A partir do momento em que o doente se encontra hemodinamicamente estável colocam-se outras questões. Em primeiro lugar é necessário aferir se o estado geral do paciente é compatível com a realização de uma intervenção cirúrgica ou se um tratamento não cirúrgico deve ser

ponderado, e se se optar pela primeira opção qual o tipo de cirurgia e via de realização que deverão ser escolhidas.

As cirurgias de reparação de PUP podem ser realizadas por via aberta ou por laparoscopia. Este segundo tipo de abordagem foi primeiramente descrito em 1990 (Mouret *et al.* 1990). Até então o tratamento cirúrgico da PUP fazia-se apenas por laparotomia com recurso a técnicas variadas que vão desde a sutura simples da lesão até à sutura com interposição de um enxerto de epíplon, técnica introduzida por Graham em 1937. Esta consiste na colocação de fios de sutura de um lado ao outro da perfuração que depois são cobertos pelo epíplon, sobre o qual são efectuados os nós de sutura (Donovan *et al.* 1979). Esta técnica foi sofrendo algumas modificações e hoje é prática comum a sutura prévia da perfuração e a cobertura com um pedículo de epíplon suturado posteriormente. Esta manobra permite evitar o estrangulamento do epíplon que pode ocorrer com a técnica de Graham. Esta técnica modificada provou ser extremamente eficaz (Donovan *et al.* 1998).

As técnicas usadas não são isentas de inconvenientes, particularmente quando há necessidade de lidar com as chamadas perfurações gigantes, ou seja, com diâmetro superior a 20 mm. Um estudo prospectivo foi desenvolvido para aferir os resultados do tratamento deste tipo de perfurações com uma técnica modificada (plug omental) por comparação com a técnica de Graham. Um total de 100 pacientes com o diagnóstico de perfuração duodenal com um diâmetro superior a 20 mm foi dividido em dois grupos, o dos casos intervencionado com a técnica modificada e o dos controlos intervencionado pela técnica de Graham. Verificou-se uma taxa significativamente menor de escoamento no local da sutura (demonstrado por estudo com gastrografia) e de obstrução do esvaziamento gástrico aos 5 anos de seguimento no grupo dos casos. Concluiu-se então

a técnica de plug omental constitui um método seguro para o tratamento de perfurações de grandes dimensões (Jani *et al.* 2006).

Com a introdução da laparoscopia houve necessidade de modificação das técnicas e de desenvolvimento de outras para permitir a adaptação. Técnicas sem recurso a sutura, como a colocação de esponjas gelatinosas e cola de fibrina, foram consideradas como boas opções para a cirurgia laparoscópica dada a menor complexidade técnica (Lau *et al.* 1996). A técnica de Graham exhibe algumas dificuldades técnicas quando transposta para a abordagem laparoscópica, no que toca sobretudo ao controlo da tensão dos nós. No sentido de contornar este problema, foi elaborado um estudo com a finalidade de criar uma adaptação da técnica à via laparoscópica. Nesta série prospectiva de 35 pacientes, nos quais foi realizado um enxerto de Graham com três pontos por via laparoscópica, a taxa de conversão em via aberta foi nula, o tempo médio de cirurgia foi de 86 minutos, sendo também nulas as taxas de reoperação ou mortalidade. Os autores concluem da segurança e eficácia da técnica para o tratamento de perfurações de dimensões relativamente grandes (Lam *et al.* 2005).

As vantagens da laparoscopia relativamente à via aberta têm sido amplamente discutidas. À cabeça surge o facto de laparoscopia ser, além de um meio terapêutico, um meio de auxílio ao diagnóstico de PUP com apresentação clínica atípica, evitando-se a realização de uma laparotomia exploradora (Nivatvongs 2005). Um ensaio randomizado pretendeu comparar os resultados da realização da cirurgia de Graham por cada uma das vias mencionadas. Foram incluídos 121 pacientes com diagnóstico de PUP e divididos ao acaso em dois grupos. A percentagem de conversão para via aberta no grupo da laparoscopia foi de 13%, devido a dificuldades técnicas, perfurações de grandes dimensões e ocorrência de hemorragia. O tempo de execução no grupo da laparoscopia

foi significativamente menor($p=0,025$), bem como a quantidade de analgesia paraentoral requerida($p<0,001$) e os valores obtidos nas escalas de dor ao 1º e 3º dia de pós-operatório($p<0,001$). Verificou-se uma estadia hospitalar em média 24 horas mais curta no grupo da cirurgia por laparoscopia (Siu *et al.* 2002). Uma revisão sistemática recente acrescentou a estas vantagens da via laparoscópica o facto de haver uma taxa significativamente menor de mortalidade($p<0,001$) e de infecções da ferida cirúrgica ($p=0,006$), uma retoma mais rápida das actividades diárias dos pacientes e uma menor taxa de complicações torácicas como pneumonia e pleurite e de ileus pós-operatório, ainda que os valores estatísticos destas duas últimas variáveis não tenham sido estatisticamente significativos. Como vantagens da laparotomia foram descritos: um tempo de intervenção cirúrgica significativamente menor, ao contrário do que tinha sido verificado no estudo isolado anterior e uma menor taxa de escoamento no local da sutura($p<0,001$) (Lunevicius and Morkevicius 2005). Choque, atraso na apresentação dos pacientes, idade superior a 70 anos e experiência técnica diminuta são factores de risco pré-operatorio para cirurgia laparoscópica, devendo ser independentemente considerados como critérios para se optar pela via aberta. Perfurações localizadas em áreas de difícil acesso, de grande diâmetro e de bordos friáveis têm maior risco de necessitar de uma conversão em laparotomia (Lunevicius and Morkevicius 2005). Todas as técnicas referidas anteriormente destinam-se à reparação dos danos causados pelo episódio da perfuração mas o âmbito da cirurgia no quadro da PUP não se limita a esta abordagem, uma vez que existem as técnicas definitivas do tratamento de úlceras. A incidência da realização deste tipo de intervenções tem vindo a diminuir nos últimos anos, muito provavelmente como consequência da descoberta e abordagem terapêutica da infecção por *H.pylori*. Foi constatado que a erradicação da infecção reduz o risco de recidiva da úlcera após sutura simples por um episódio de perfuração. Um estudo de

caso-controlo aferiu que a taxa de recorrência após um ano de seguimento foi de 4,8% no grupo submetido a terapia anti-*H.pylori* quadrupla e de 38,1% no grupo tratado apenas com omeprazol (Ng *et al.* 2000). Sendo assim esta medida deve ser sempre implementada quando se verificar que um paciente vítima de PUP se encontra infectado. Após 6 semanas deve ser realizada EDA para avaliar a cicatrização da úlcera e o sucesso da terapêutica (Siu *et al.* 2004). No entanto, cirurgias de redução da secreção ácida como vagotomia ou gastrectomia, continuam a ter indicação em alguns casos particulares como os doentes residentes em alguns locais do globo onde a medicação para a erradicação da infecção é extremamente dispendiosa ou os doentes com úlceras secundárias à toma de AINE (Nivatvongs 2005), *H.pylori* negativos ou com úlceras recorrentes apesar de uma terapêutica de erradicação correcta (Lagoo *et al.* 2002).

Dado o carácter emergente das intervenções cirúrgicas realizadas no tratamento dos episódios agudos de PUP, é habitual que estas acarretem complicações muitas vezes graves. Boey *et al.*, validaram três factores: choque pré-operatório, perfuração arrastada(>24 horas) e comorbilidade major presente. O risco de mortalidade inerente é dado pelo número de factores presente em cada paciente com PUP quando é submetido a laparotomia de urgência (Boey *et al.* 1987) (tabela 3).

Número de factores de risco	Risco de Mortalidade(%)
0	0
1	10
2	45,5
3	100

Tabela III-Risco de mortalidade por PUP segundo Boey *et al.* 1987.

Outros factores foram associados ao risco de mortalidade cirúrgica no tratamento da PUP. Um estudo avaliou 100 pacientes intervencionados por via aberta dos quais em 80,5% foi realizada uma cirurgia de reparação da perfuração e em 19,5% foi realizada uma cirurgia de carácter definitivo. Aos factores descritos por Boey acrescentaram a idade superior a 65 anos, a ocorrência de complicações abdominais pós-operatórias (deiscência, abscesso, hemorragia e estenose) e a infecção da ferida cirúrgica como estando significativamente relacionadas com o aumento da mortalidade ($0,0001 < P < 0,03$) (Testini *et al.* 2003). Para além do risco de mortalidade é necessário avaliar o risco do desenvolvimento de complicações pós-operatórias. Um estudo prospectivo com 96 pacientes com diagnóstico de PUP tratados por cirurgia laparotómica com a técnica de Graham ou gastrojejunostomia com vagotomia troncular total avaliou a relação de factores clínicos preditivos com o risco de desenvolver complicações pós-operatórias. As complicações consideradas: infecção de ferida cirúrgica, hematemese, fístula enterocutânea, abscesso intraperitoneal, pneumonia, exacerbação da DPOC e sepsis, são algumas das mais frequentes neste tipo de cirurgia. Os autores chegaram à conclusão que a existência de doença concomitante ($p=0,001$), a distensão abdominal pré-operatória ($p=0,048$) e necessidade de transfusão sanguínea logo após a intervenção cirúrgica ($p=0,027$) influenciam significativamente o risco de vir a desenvolver qualquer uma das complicações referidas (Sharma *et al.* 2006).

Existe ainda uma outra opção terapêutica para as PUP: o chamado tratamento conservador ou não cirúrgico. Este inclui medidas como drenagem do conteúdo gástrico através de sonda nasogástrica, administração de antibióticos de largo espectro e de agentes anti-secretores (IRH2H ou IBP), hidratação endovenosa e analgesia (Nusree 2005). A erradicação da infecção por *H.pylori* foi acrescentada mais recentemente a este espectro de medidas (Bucher *et al.* 2007). Em 1943 Crisp concluiu que aderências a

outras vísceras em torno de uma PUP evitavam a saída de conteúdo gástrico para a cavidade peritoneal (Donovan *et al.* 1998), conduzindo a um fenómeno de encerramento espontâneo da úlcera perfurada (Bucher *et al.* 2007). Foi constatado que este encerramento ocorre em cerca de 50% dos casos e a sua presença pode ser confirmada pela realização de trânsito gastroduodenal com contraste solúvel, no qual seja observável o enchimento do duodeno com evidenciação da úlcera e a ausência de escoamento de contraste para o exterior. Os doentes em que este exame tenha resultados favoráveis são bons candidatos ao tratamento conservador da PUP, sendo esta opção especialmente atractiva nos pacientes com elevado risco cirúrgico. Um passo fundamental deste tipo de terapêutica é uma monitorização repetida dos sinais clínicos de peritonite, uma vez que se não houver uma melhoria do quadro em 12 horas o diagnóstico de encerramento espontâneo deve ser posto em causa, devendo optar-se por uma abordagem terapêutica cirúrgica (Donovan *et al.* 1998). Um estudo prospectivo propôs-se a avaliar os resultados do tratamento conservador em 30 pacientes sem condições cirúrgicas, com idade média de 79 anos, entre 1978 e 2004, por comparação com um grupo de doentes tratados cirurgicamente no mesmo período de tempo. Antes de 1995 o tratamento conservador incluía um IRH2H e depois passou a incluir um IBP. Os pacientes estudados tinham em média mais que duas comorbilidades de uma lista que incluía insuficiência cardíaca, diabetes mellitus, insuficiência renal crónica, entre outras. E todos eles apresentavam pelo menos um critério de gravidade definido por Boey *et al.* 1987. O desenvolvimento de complicações($p=0,023$) bem como a mortalidade($p=0,008$) foram significativamente menores no grupo tratado depois da introdução dos IBP. Determinou-se que o tipo de terapia anti-secretora era um factor de risco associado à mortalidade dos doentes, sendo que no grupo tratado com IBP o único factor de risco era a presença de choque no momento da admissão hospitalar. Concluiu-

se, então, que na era dos IBP o tratamento conservador da PUP pode ser realizado em doentes com contra-indicações operatórias, com taxas de mortalidade aceitáveis (13%), no entanto a presença de choque deve abonar a favor da terapêutica cirúrgica (Bucher *et al.* 2007). Um outro estudo prospectivo concluiu que um período observacional apenas com medidas conservadoras pode esbater a necessidade de cirurgia de urgência, com única exceção para os doentes com idade superior a 70 anos que têm menor probabilidade de responder favoravelmente ao tratamento não cirúrgico($p < 0,05$) (Nusree 2005).

Obstrução do Esvaziamento Gástrico:

A obstrução do esvaziamento gástrico (OEG) é a terceira complicação mais comum nos doentes com UP (Malik *et al.* 2009), sendo a sua incidência menor do que 5% para as úlceras duodenais (Shokri-Shirvani *et al.* 2009) e ainda menor e ainda menor para as úlceras gástricas (1 a 2%) (Siu *et al.* 2004). Este obstáculo ao processo de esvaziamento normal do estômago surge sobretudo em doentes com úlceras recorrentes do bolbo duodenal ou da região antropilórica (Kochhar and Kochhar 2010) que levam ao desenvolvimento de um processo de estenose que pode ocorrer na fase aguda da doença por inflamação, espasmo ou edema, ou na sua fase crónica, por cicatrização e fibrose (Ramakrishnan *et al.* 2007, Malik *et al.* 2009). Esta OEG pode ser devida a diversas causas tanto malignas como benignas, sendo que a UP é a principal nesta última categoria. A maioria das OEG são, no entanto de etiologia maligna, perfazendo mais de 50% dos casos (Shone *et al.* 1995). Esta complicação surge habitualmente em doentes já com um longo historial de sintomas de UP (Kochhar and Kochhar 2010).

Diagnóstico:

O quadro clínico desta complicação é tipicamente caracterizado por vómitos volumosos recorrentes, contendo alimentos não digeridos, dilatação gástrica e sensação de enfartamento pós-prandial e saciedade precoce. Como consequência destas ocorrências pode surgir perda de peso, desidratação e alcalose metabólica hipoclorémica e hipocaliémica (Ramakrishnan *et al.* 2007). Nos doentes cuja obstrução se deve a edema ou espasmo secundários a inflamação activa podem surgir queixas álgicas epigástricas (Kochhar and Kochhar 2010). Ao exame objectivo pode encontrar-se uma

região epigástrica timpanizada e com movimentos de peristalse visíveis (Ramakrishnan *et al.* 2007).

A nível de exames complementares de diagnóstico, a realização de um trânsito gastroduodenal com gastrografia ou bário auxilia na determinação do local, causa e extensão da obstrução.

A não ser que a causa seja perfeitamente evidenciável através da história progressiva ou actual, e dada a elevada percentagem de casos, uma causa maligna para a obstrução deve ser sempre excluída. Neste sentido deve ser feita endoscopia com biópsia e uma TC abdominal para avaliar a presença de adenomegalias e o estado de outros órgãos em torno do estômago que possam conter um processo neoplásico que esteja subjacente à obstrução (pâncreas e vias biliares) (Kochhar and Kochhar 2010).

Terapêutica:

É aconselhável que todos os doentes com sintomas persistentes de OEG sejam admitidos em meio hospitalar, sobretudo os que apresentarem distúrbios hidro-electrolíticos, nos quais o internamento deve ser inpreterível. Para a correcção destes desequilíbrios deve ser administrado soro fisiológico EV e proceder-se à normalização cautelosa dos níveis de potássio. Além disso devem ser feitas monitorizações periódicas das concentrações dos electrólitos e dos valores do pH sanguíneo, através de uma gasometria arterial.

O passo seguinte deve ser a realização de uma descompressão através de sonda nasogástrica, útil sobretudo no alívio sintomático dos pacientes com queixas álgicas devido à obstrução secundária à fase aguda da UP. Nestes doentes a descompressão gástrica durante 48-72 h e a administração de agentes anti-secretores podem ser medidas

suficientes (Kochhar and Kochhar 2010). Um estudo prospectivo avaliou 6 pacientes com o diagnóstico de OEG nos quais foi iniciado tratamento com IBP intravenoso 2 id passando a um regime oral 2 dias depois. Foi verificada uma remissão completa dos sintomas em 83% dos casos e verificou-se uma ausência total de recorrência dos mesmos durante um longo seguimento de cerca de 26 meses. Apesar do reduzido número de casos constantes, este estudo fornece-nos bons indícios relativamente a este tipo de abordagem da OEG (Shabbir *et al.* 2006). Por seu lado, a OEG crónica devida a um processo cicatricial com fibrose tecidual necessitará de medidas terapêuticas de carácter mais definitivo (Kochhar and Kochhar 2010). Em ambos os casos deve acrescentar-se a erradicação da infecção por *H.pylori* quando esta existir. Foi feita uma revisão de estudos que avaliaram a prevalência desta infecção nos doentes com OEG e o efeito da sua erradicação na resolução desta complicação da UP. Concluiu-se que a prevalência da infecção é elevada em pacientes com UP duodenal em geral, mantendo-se nos mesmos valores para pacientes com OEG e que a erradicação do *H.pylori* deve ser o primeiro passo, mesmo quando a estenose existente já é fibrótica (Gisbert and Pajares 2002).

Como já foi referido, quando a estenose se revela irreversível as medidas farmacológicas e de suporte não são suficientes sendo necessário instituir medidas mais interventivas. Uma das opções é a dilatação pneumática por balão por via endoscópica. Antes do seu aparecimento a única intervenção possível era a realização de um procedimento cirúrgico (Kochhar and Kochhar 2010) de redução da secreção ácida gástrica. Estes procedimentos continuam, no entanto, a ser usados nos nossos dias tanto com abordagens de primeira linha como após uma terapêutica endoscópica falhada (Malik *et al.* 2009).

A dilatação endoscópica por balão é actualmente considerada como uma técnica primordial no tratamento da OEG na maioria dos pacientes (Yusuf and Brugge 2006). Apenas pacientes com estenoses localizadas têm indicação para este género de procedimentos, sendo necessário um jejum prévio de 8 a 12 horas e uma aspiração de possíveis resíduos gástricos. É de referir que os pacientes em que suspeite de um estenose de origem maligna não são candidatos para este tipo de terapêutica (Kochhar and Kochhar 2010). O centro do balão deve coincidir com a região central da estenose. Após a insuflação os pacientes devem ser monitorizados no sentido de detectar precocemente complicações que possam decorrer do procedimento como sendo, hemorragia e perfuração. Seguidamente deve ser feito um seguimento para excluir a recorrência de sintomas e uma EDA para detectar persistência ou recidiva da UP (Kochhar and Kochhar 2010). Nos pacientes *H.pylori* positivos deve ser feita e confirmada a erradicação uma vez que esta aumenta a taxa de sucesso do procedimento a longo prazo (Yusuf and Brugge 2006). Um estudo com 23 pacientes confirmou que esta medida, acompanhada pela eliminação de outros factores etiológicos que possam estar na origem da patologia ulcerosa (como a suspensão da toma de AINE) e combinada com a dilatação endoscópica por balão, permite um excelente resultado a longo prazo. Uma outra medida importante para esta taxa de sucesso é a administração de IBP, tanto na fase inicial do tratamento para atingir a cura como a longo prazo, em pacientes seleccionados como sendo: pacientes com UP idiopática, cuja causa da UP não pode ser removida ou pacientes em que haja recorrência da UP apesar da remoção dos factores etiológicos (Cherian *et al.* 2007). Um estudo prospectivo atingiu uma conclusão semelhante no que respeita à eficácia deste tratamento e do seu sucesso a longo prazo com uma resposta favorável em 80% dos casos, concluindo ainda que perda de peso era significativamente maior no grupo que não respondeu favoravelmente ao

tratamento($p < 0,001$) (Shokri-Shirvani *et al.* 2009). Apesar de todas estas vantagens por vezes ocorrem algumas falhas neste tipo de tratamento. Mais do que duas tentativas infrutíferas de atingir a dilatação são um indício de alta probabilidade de se necessitar de implementar uma terapêutica cirúrgica (Yusuf and Brugge 2006).

Como já foi referido a intervenção cirúrgica tanto pode ser um tratamento de primeira linha como uma medida de recurso, após uma tentativa de tratamento endoscópico mal sucedido. As opções técnicas incluem: vagotomia associada a um processo de drenagem gástrica como a piloroplastia ou a gastroenterostomia ou vagotomia troncular com antrectomia, técnica que deve ser preconizada caso a estenose seja causada por uma úlcera antral (Malik *et al.* 2009).

Quando exequível, ou seja, na ausência de uma fibrose severa, a piloroplastia associada à vagotomia foi considerada a opção mais segura, tecnicamente mais simples e com um resultado mais fisiológico. Este último facto faz com que se evitem complicações muitas vezes inerentes às outras técnicas como: úlceras anastomóticas e o refluxo biliar na gastrojejunostomia e as sequelas pós-gastrectomia na antrectomia. Para que uma piloroplastia convencional seja executada de forma segura a superfície anterior do piloro deve estar minimamente inflamada e o duodeno deve ser suficientemente móvel para permitir a realização de uma sutura transversa sem tensão. As piloroplastias ditas convencionais são as de Heineke-Mikulicz e de Finney, estando disponíveis diversas formas modificadas. As maiores desvantagens desta técnica verificam-se quando associadamente se realiza uma vagotomia. O esvaziamento rápido do estômago por destruição do esfíncter pilórico com a concomitante falta de relaxamento reflexo do estômago proximal consequente da vagotomia pode levar a

dumping e diarreia. A gastrite devida a refluxo biliar é uma consequência rara (Søreide *et al.* 2006).

Têm sido investigados os benefícios da abordagem laparoscópica no caso concreto do tratamento da OEG. Um estudo retrospectivo fez a análise intraoperatória e pós-operatória de pacientes com OEG tratados cirurgicamente com vagotomia troncular e gastrojejunoestomia por via laparoscópica (n=13), por comparação com pacientes tratados com pela mesma técnica cirúrgica mas por via laparotômica (n=8). O tempo operatório médio e de internamento (p=0,004) e as perdas sanguíneas foram significativamente menores no primeiro grupo. A dieta semi-sólida foi tolerada de uma forma significativamente mais célere no mesmo grupo (p=0,028). Verificaram-se diferenças significativas nas variações de peso dos doentes após a cirurgia, sendo que todos os casos do primeiro grupo se verificou ganho ponderal e mais de 40% dos pacientes do segundo grupo experienciaram uma perda. A conclusão retirada foi a de que os doentes com OEG podem beneficiar de um tratamento por via laparoscópica (Kim *et al.* 2009). Uma outra aplicação da cirurgia laparoscópica é a gastrectomia com reconstrução em Billroth II para o tratamento de uma estenose total de UP duodenal. Foram relatados resultados muito satisfatórios numa série de apenas três doentes, nos quais tinha sido tentado o tratamento endoscópico de dilatação por balão, sem sucesso, tendo-se constatado que o grau de obstrução mecânica não permitia nenhuma abordagem que não fosse uma ressecção gástrica. Registou-se a ausência de complicações pós-operatórias e os doentes encontravam-se sem queixas álgicas e com mobilidade total no 2º dia tendo tido alta hospitalar ao 5º dia. No seguimento dos 3 anos seguintes não houve evidência de complicações digestivas. Esta observação preliminar forneceu indícios do potencial desta técnica no que toca a vantagens para os doentes; os

autores afirmam no entanto a necessidade de estudos de maior dimensão para retirar conclusões mais assertivas (Saccomani *et al.* 2003).

Carcinoma Gástrico:

Apesar da controvérsia, é normalmente considerado que os pacientes com UP gástrica têm um risco aumentado de desenvolver uma neoplasia gástrica, enquanto que o risco para pacientes com UP duodenal se encontra reduzido ou pelo menos não aumentado relativamente à população geral (Zhang 2007). Um estudo retrospectivo de grandes dimensões propôs-se a estabelecer a prevalência de UP duodenal e cancro gástrico concomitantes, explorando as manifestações clínicas, endoscópicas, patológicas e, eventualmente patogénicas. Constatou-se que 24,3% dos doentes com ambas as patologias, tinham história prévia de UP duodenal. Verificou-se ainda que 83,7% dos pacientes apresentavam um teste da urease positivo. Concluiu-se então que a associação das duas situações patológicas é pouco frequente mas não rara e que o *H.pylori* pode ser um importante agente patogénico (Zhao *et al.* 2005).

Diagnóstico:

Uma vez que a intervenção terapêutica nas doenças malignas deve ser tão precoce quanto possível, é normalmente recomendável que todas as úlceras gástricas sejam periodicamente avaliadas por EDA e estudo histopatológico até que tenham cicatrizado para excluir uma possível natureza maligna (Chen *et al.* 2009). Um procedimento semelhante com avaliação por EDA do estômago de pacientes com UP duodenal é também recomendado (Zhao *et al.* 2005). No entanto, a EDA é um exame dispendioso e invasivo, razões que levam a que seja recusado pelo paciente de uma forma sistemática. Uma alternativa promissora parece ser a TC com gastroscopia virtual tridimensional. Um estudo retrospectivo teve como objectivo comparar o desempenho

da gastroscopia virtual por TC com a EDA na distinção entre úlceras de características benignas ou malignas. As características de malignidade consideradas foram: forma irregular, angulada ou geográfica, base não plana, bordos irregulares, assimétricos ou fundidos, e destruição das pregas periulcerosas. As características de benignidade avaliadas foram: forma regular, base plana, limites bem definidos e regulares e pregas circundantes convergentes para a úlcera. A EDA é mais sensível para avaliar a base da úlcera enquanto que a TC é mais específica na avaliação dos bordos, concluindo que ambos os exames são praticamente sobreponíveis na sua utilidade diagnóstica. No entanto, a TC deve ser executada por um radiologista experiente. Outros estudos são necessários para esclarecer a relação custo-efectividade da gastroscopia virtual por TC (Chen *et al.* 2009).

Terapêutica:

Como já foi mencionado, a infecção por *H.pylori* é um importante factor patogénico no desenvolvimento do cancro gástrico (Zhao *et al.* 2005, Zhang 2007). Sendo assim a sua erradicação é recomendável como medida de prevenção no desenvolvimento desta patologia (Zhao *et al.* 2005). Um estudo prospectivo fez o seguimento de pacientes com UP que tinham recebido terapêutica anti-*H.pylori* com a realização de EDA anual. A percentagem de desenvolvimento de cancro gástrico foi significativamente maior nos indivíduos com infecção persistente ($p=0,04$). Outros factores relacionados com a probabilidade de uma transformação maligna são o grau de atrofia da mucosa gástrica e a idade do doente. A atrofia referida não progride ou pode mesmo regredir em pacientes que foram submetidos à erradicação do *H.pylori*, o que

torna esta medida essencial para minimizar o risco de desenvolver uma neoplasia gástrica (Take *et al.* 2007).

Uma vez diagnosticada uma neoplasia gástrica, é necessário instituir um plano terapêutico com base em factores como o estadiamento e as condições do paciente em causa. A descrição destes métodos terapêuticos oncológicos escapa ao âmbito desta revisão.

Outras Complicações:

Seguidamente serão abordadas outras complicações da UP cuja ocorrência se revela menos frequente.

Duplo Píloro:

O termo duplo píloro refere-se à existência de um duplo canal que liga o estômago e o duodeno, e que pode ter diversos sinónimos: fistula gastroduodenal peripilórica ou fistula antroduodenal. Os dois canais formados são separados por um septo tecidual coberto por epitélio gástrico (Kwan *et al.* 2001). Esta é uma condição rara, com uma prevalência de cerca de 0,02% (numa serie endoscópica com 102958 pacientes), e pode ser congénita ou adquirida (Hu *et al.* 2001). Esta última perfaz a maioria dos casos, sendo secundária a UP e o seu processo de formação consiste na perfuração de uma úlcera do antro gástrico para a primeira porção do duodeno com posterior reepitelização, resultando na formação de uma fístula (Gokturk *et al.* 2009). O estabelecimento da fístula muitas vezes proporciona alívio sintomático, dado que esta aumenta o esvaziamento gástrico (Kwan *et al.* 2001), levando ao desaparecimento de sintomas típicos de OEG (Ramakrishnan *et al.* 2007).

O diagnóstico é estabelecido através de exames complementares. No trânsito gastro-duodenal baritado é normalmente visível uma dupla passagem de contraste entre o antro e o duodeno (Gokturk *et al.* 2009). No entanto, uma EDA é necessária para confirmar o diagnóstico sugerido pelos exames radiológicos e para recolha de material histológico que permita distinguir se o duplo píloro é congénito ou adquirido. Quando o defeito é adquirido o canal original apresenta uma submucosa e muscularis mucosa

totalmente preservadas, sendo que estas não são identificáveis no trajecto fistuloso. No duplo piloro congénito ambos os canais apresentam integridade de todas as camadas da parede digestiva (Kwan *et al.* 2001).

O tratamento é na maioria dos doentes conseguido apenas através de terapêutica medicamentosa (Gokturk *et al.* 2009). Esta pode incluir a erradicação do *H.pylori* para impedir a formação de novas úlceras e promover a melhor cicatrização da fístula, apesar da relação desta infecção com o desenvolvimento do duplo piloro não estar bem clarificada. Quando as úlceras são refractárias à terapêutica médica pode ser necessária intervenção cirúrgica, com recurso, por exemplo, a uma gastrectomia distal (Hu *et al.* 2001).

Penetração Hepática:

Por ordem decrescente de frequência, uma penetração por UP pode ocorrer nos seguintes órgãos/estruturas: pâncreas, ligamento gastro-hepático, vias biliares e fígado (Norris *et al.* 1961). Dos referidos, o fígado é o menos frequentemente afectado, o que faz com que exista reduzida informação sobre esta entidade patológica, na maioria expressa em relatos de casos pontuais. Um desses relatos, executado em 2007, fez uma pequena revisão dos casos relatados até ao momento, para comparação. Ao analisar a informação recolhida foi possível perceber que a apresentação clínica na maioria dos casos foi uma HDA severa. Em metade dos casos os pacientes apresentavam dor e/ou sensibilidade à palpação abdominal. A maioria das úlceras responsáveis pela penetração hepática eram gástricas (Somi *et al.* 2007). O posicionamento da úlcera na pequena curvatura é especialmente propício à penetração do ligamento gastro-hepático e subsequentemente do fígado (Venkatesh *et al.* 2007).

Em nenhum dos casos relatados foi possível chegar a um diagnóstico por evidências clínicas ou radiológicas. Apenas a presença de tecido hepático com infiltrado inflamatório inespecífico nas biopsias obtidas por EDA permitiu atingir uma certeza diagnóstica. As provas da função hepática mantiveram-se inalteradas na maioria dos casos, considerando-se que não têm valor diagnóstico. Esta entidade patológica exige um elevado grau de suspeição (Somi *et al.* 2007). Uma outra consequência possível da penetração hepática é a formação de um abscesso intra-hepático que deve ser caracterizado através de um exame imagiológico. Num caso relatado, a realização de uma TC não se mostrou satisfatória tendo-se avançado para a realização de uma RMN (ressonância magnética nuclear) que não só demonstrou a localização subcapsular do abscesso, como também permitiu visualizar a cratera ulcerosa e o local de comunicação com o parênquima hepático (Venkatesh *et al.* 2007).

O tratamento escolhido na maioria dos casos reportados foi uma abordagem cirúrgica, à exceção de dois casos tratados eficazmente apenas com agentes anti-secretores. A abordagem cirúrgica é muitas vezes necessária devido à presença de hemorragia abundante incontrolável por outros meios (Somi *et al.* 2007). No caso descrito de um abscesso hepático, uma abordagem menos invasiva, com antibioterapia de largo espectro e drenagem percutânea do abscesso TC-guiada, foi instituída com resultados favoráveis, o que nos indica que em pacientes estáveis uma abordagem menos agressiva deve ser contemplada antes de se partir para um procedimento cirúrgico. No caso referido, uma TC realizada 6 semanas depois demonstrou resolução do abscesso, tal como uma EDA realizada na mesma altura permitiu visualizar uma úlcera completamente cicatrizada (Venkatesh *et al.* 2007).

Risco de Carcinoma Pancreático:

Um maior risco de desenvolver uma neoplasia pancreática tem sido associado à UP, mais precisamente à infecção por *H.pylori*. Existem duas hipóteses principais que explicam o mecanismo subjacente a este risco. A primeira é a colonização bacteriana do corpo gástrico, associada às UP gástricas, que leva a uma menor produção de HCl que proporciona a formação de N-nitrosaminas, compostos que foram implicados na patogénese do cancro pancreático (Bao *et al.* 2010). A segunda baseia-se hiperacidez característica de uma colonização predominante do antro gástrico associada às UP duodenais, que leva a uma maior produção de secretina que, por sua vez tem um efeito trófico na a nível dos ductos pancreáticos, aumentando a susceptibilidade aos agentes patogénicos em circulação (Luo *et al.* 2007). Um estudo prospectivo propôs-se a investigar a relação do carcinoma pancreático com UP gástrica e duodenal. Verificou-se um aumento do risco de desenvolver carcinoma pancreático nos pacientes com úlcera gástrica mas não nos pacientes com úlcera duodenal. Um outro estudo retrospectivo obteve dados semelhantes. Concluiu-se então que a úlcera gástrica aumenta o risco de cancro pancreático, enquanto que para a úlcera duodenal não parece haver este tipo de associação. Estes dados são favoráveis à primeira hipótese descrita como mecanismo patogénico no desenvolvimento da neoplasia pancreática (Luo *et al.* 2007, Bao *et al.* 2010), evidenciando que a erradicação do *H.pylori* pode ter interesse protector, porque permite eliminar um potencial factor de risco para o desenvolvimento deste tipo de neoplasia.

Conclusão:

A doença ulcerosa péptica constitui uma entidade clínica de ocorrência comum entre a população global, atingindo cerca de 5 a 10% de todos os indivíduos adultos (Carvalho 2000). O curso da doença é variável, podendo desenrolar-se de uma forma benigna ou complicar-se por diversos episódios, com diferentes graus de gravidade que podem ser potencialmente fatais. Estima-se que uma percentagem expressiva, mais exactamente um quarto dos doentes com UP apresentará, pelo menos, uma complicação grave ao longo do curso da doença (Ramakrishnan *et al.* 2007). Apesar da instauração da erradicação da infecção por *H.pylori*, a incidência das complicações da UP tem-se mantido elevada nos últimos anos, o que sugere que factores como o consumo de AINE, entre outros, têm um papel de relevo no seu desenvolvimento (Post *et al.* 2006, Manuel *et al.* 2007). No entanto, os factores promotores das complicações da UP modificam-se consoante a população em causa (Hermansson *et al.* 2009).

A HDA é a complicação mais frequente da UP, surgindo em cerca de 15 a 20% dos doentes (Ramakrishnan *et al.* 2007). Apesar da sua reduzida incidência (Arroyo *et al.* 2004), as UP idiopáticas têm um risco expressivo de hemorragia recidivante e mortalidade (Wong *et al.* 2009). O primeiro passo na abordagem de um doente com HDA é garantir a sua estabilidade hemodinâmica, seguindo-se a realização de uma EDA com intuíto de diagnóstico e de classificação dos doentes em alto ou baixo risco de recidiva, apresentando elevada capacidade preditiva (Kovacs and Jensen 2002). A terapêutica medicamentosa com inibidores da secreção gástrica tem um papel preponderante na optimização da hemostase das lesões (Green *et al.* 1978), sendo um IBP, administrado por via endovenosa em doses elevadas, a escolha preferencial (Barkun *et al.* 2004, Khoshbaten *et al.* 2006, Simon-Rudler *et al.* 2007, Laine *et al.*

2008). As várias técnicas endoscópicas apresentam diferentes vantagens e inconvenientes, socorrendo-se de mecanismos distintos para atingir um mesmo fim, a cessação da hemorragia. Como tal, para se beneficiar destes efeitos aditivos, é necessário proceder a uma terapêutica combinada *standard* (composta pela injeção de adrenalina) e um método térmico de contacto ou um método mecânico (Kovacs and Jensen 2007). No caso de falência de duas tentativas de tratamento por EDA parte-se para uma abordagem cirúrgica ou radiológica por EAT (Holme *et al.* 2006). Esta última medida tem especial interesse em indivíduos com um risco cirúrgico considerável. A cirurgia pode no entanto ser a única medida possível quando todos os outros métodos falham (Schoenberg 2001).

A segunda complicação mais frequente é a PUP, com uma incidência de 2 a 10% sendo responsável pela maioria dos óbitos que ocorrem no contexto da UP, ou seja, cerca de 70% (Druart *et al.* 1997). Infecção por *H.pylori*, tabagismo crónico, e consumo regular de fármacos como AINE, AAS, glucocorticoides e anti-psicóticos convencionais e atípicos contribuem para o desenvolvimento desta complicação (Svanes *et al.* 1997, Metzger *et al.* 2001, Christensen *et al.* 2006, Christensen *et al.* 2008, Taha *et al.* 2008). A base do diagnóstico assenta nas manifestações clínicas (Karnath and Mileski 2002, Ramakrishnan *et al.* 2007), mas nos idosos este pode ser dificultado pelo surgimento de elementos de carácter atípico (Martinez and Mattu 2006). Exames como a radiografia simples e a TC toraco-abdominais podem facilitar o estabelecimento do diagnóstico, sobretudo este último, uma vez que possui elevada sensibilidade na detecção do pneumoperitoneu e ainda permite identificar o local da perfuração servindo de auxílio numa futura intervenção cirúrgica (Hainaux *et al.* 2006, Martinez and Mattu 2006). A maioria das PUP são tratadas através de uma abordagem cirúrgica, com inclinação preferencial para a via laparoscópica. Esta permite um diagnóstico em situações dúbias,

evitando uma laparotomia exploradora (Nivatvongs 2005) e apresenta múltiplas vantagens relativamente à via aberta (Siu *et al.* 2002, Lunevicius and Morkevicius 2005). No entanto, continuam a existir situações que se prendem com dificuldades técnicas e riscos para o doente, que tornam esta via a única hipótese plausível (Lunevicius and Morkevicius 2005). Em casos pontuais em que se dá um encerramento espontâneo, é possível tratar uma PUP apenas com medidas conservadoras (Nusree 2005, Bucher *et al.* 2007). No entanto, estas apenas devem ser mantidas durante uma estreita janela temporal de 12 horas, findas as quais se não tiver havido melhoria franca do quadro é necessário reconsiderar a opção terapêutica (Donovan *et al.* 1998).

No seguimento em termos de frequência surge a OEG, verificada numa percentagem diminuta de pacientes com UP (Siu *et al.* 2002, Shokri-Shirvani *et al.* 2009). O diagnóstico é estabelecido com base na clínica (Ramakrishnan *et al.* 2007, Kochhar and Kochhar 2010) e na realização de um trânsito gastro-duodenal. Se a estenose for decorrente da fase aguda da UP a descompressão gástrica e a instituição de terapêutica anti-secretora normalmente são suficientes para a resolução do quadro (Kochhar and Kochhar 2010). Se já existir um processo cicatricial com fibrose são necessárias medidas como a dilatação endoscópica por balão ou uma intervenção cirúrgica (normalmente reservada para os casos em que a primeira abordagem falha) (Malik *et al.* 2009, Kochhar and Kochhar 2010).

Existem ainda outras complicações com distintos graus de gravidade mas que apresentam uma menor expressividade em termos de percentagem.

A abordagem diagnóstica e terapêutica das complicações de UP está em constante evolução, tendo sido verificado um avanço substancial nos últimos anos. No entanto, é necessário manter os esforços para reconhecer quais as técnicas mais eficazes presentes actualmente no arsenal diagnóstico e terapêutico, com melhor relação

efectividade/custo, menor taxa de complicações e riscos para o doente e, sobretudo, maior potencial para diminuir a mortalidade, uma vez que as complicações da UP tem muitas vezes uma carga letal e estão longe de ser uma raridade nos dias que correm. Assim sendo, além da optimização do uso dos meios disponíveis no momento, deve sempre ser encorajada uma busca por soluções inovadoras que possam melhorar o prognóstico desta situação, tantas vezes de elevada gravidade.

Bibliografia:

Al-Sabah S, Barkun AN, Herba K, *et al.* Cost-effectiveness of proton-pump inhibition before endoscopy in upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:418-425.

Arroyo MT, Forne M, de Argila CM, *et al.* The prevalence of peptic ulcer not related to *Helicobacter pylori* or non-steroidal anti-inflammatory drug use is negligible in southern Europe. *Helicobacter* 2004;9:249-254.

Asaki S. Efficacy of endoscopic pure ethanol injection method for gastrointestinal ulcer bleeding. *World J Surg* 2000;24:294-298.

Bao Y, Spiegelman D, Li R, *et al.* History of peptic ulcer disease and pancreatic cancer risk in men. *Gastroenterology* 2010;138:541-549.

Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2003;139:843-857.

Barkun AN, Herba K, Adam V, *et al.* The cost-effectiveness of high-dose oral proton pump inhibition after endoscopy in the acute treatment of peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:195–202.

Bayan K, Tuzun Y, Yilmaz S, *et al.* Clarifying the relationship between ABO/rhesus blood group antigens and upper gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 2009;54:1029-1034.

Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000;356:1318–1321.

Boey J, Choi SK, Poon A *et al.* Risk stratification in perforated duodenal ulcers. A prospective validation of predictive factors. *Ann Surg* 1987; 205:22-26.

Bucher P, Oulhaci W, Morel P, *et al.* Results of conservative treatment for perforated gastro duodenal ulcer in patients not eligible for surgical repair. *Swiss Med Wkly* 2007;137:337-340.

Buchi KN. Endoscopic laser surgery in the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1988; 31:739–745.

Calvet X, Vergara M, Brullet E, *et al.* Addition of a second endoscopic treatment following epinephrine injection improves outcome in high-risk bleeding ulcers. *Gastroenterology* 2004;126:441-450.

Carvalho AS. Úlcera péptica. *J Pediatr* 2000;76:127-134.

Chen CY, Kuo YT, Lee CH, *et al.* Differentiation between malignant and benign gastric ulcers: CT virtual gastroscopy versus optical gastroendoscopy. *Radiology* 2009;252:410-417.

Cherian PT, Cherian S, Singh P. Long-term follow-up of patients with gastric outlet obstruction related to peptic ulcer disease treated with endoscopic balloon dilatation and drug therapy. *Gastrointest Endosc* 2007;66:491-497.

Cheynel N, Peschaud F, Hagry O. Bleeding gastroduodenal ulcer: results of surgical management. *Ann Chir* 2001;126:232-235.

Christensen S, Riis A, Norgaard M *et al.* Perforated peptic ulcer: use of pre-admission oral glucocorticoids and 30-day mortality. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:45-52.

Christiansen C, Christensen S, Riis A, *et al.* Antipsychotic drugs and short-term mortality after peptic ulcer perforation: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:895-902.

Church NI, Palmer KR Injection therapy for endoscopic haemostasis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000;14:427-441.

Chuttani R, Barkun A, Carpenter S *et al.* Endoscopic clip application devices. *Gastrointest Endosc* 2006;63:746-750.

Cipolletta L, Bianco MA, Rotondano G *et al.* Prospective comparison of argon plasma coagulator and heater probe in the endoscopic treatment of major peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc* 1998; 48:191-195.

Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock:2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.

Donovan AJ, Berne TV, Donovan JA. Perforated duodenal ulcer: an alternative therapeutic plan. *Arch Surg* 1998;133:1166-1171.

Donovan AJ, Vinson TL, Maulsby GO *et al.* Selective treatment of duodenal ulcer with perforation. *Ann Surg* 1979;189:627-635.

Druart ML, Van Hee R, Etienne J *et al.* Laparoscopic repair of perforated duodenal ulcer: a prospective multicenter clinical trial. *Surg Endosc* 1997;11:1017-1020.

Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974;304:394-397.

Fujishiro M, Abe N, Endo M *et al.* Retrospective multicenter study concerning electrocautery forceps with soft coagulation for nonmalignant gastroduodenal ulcer bleeding in Japan. *Dig Endosc* 2010;22:15-18.

Gisbert JP, Pajares JM. Review article: *Helicobacter pylori* infection and gastric outlet obstruction - prevalence of the infection and role of antimicrobial treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1203–1208.

Gokturk HS, Demir M, Ozturk NA, *et al.* Symptomatic multichannel pylorus as a complication of previous peptic ulcer surgery. *Dig Dis Sci* 2009; 54:191-192.

Green FW Jr, Kaplan MM, Curtis LE *et al.* Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation: a possible contributor to prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage. *Gastroenterology* 1978;74:38-43.

Guell M, Artigau E, Esteve V *et al.* Usefulness of a delayed test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:53-59.

Hainaux B, Agneessens E, Bertinotti R *et al.* Accuracy of MDCT in predicting site of gastrointestinal tract perforation. *AJR* 2006;187:1179-1183.

Hermansson M, Ekedahl A, Ranstam J *et al.* Decreasing incidence of peptic ulcer complications after the introduction of the proton pump inhibitors, a study of the Swedish population from 1974-2002. *BMC Gastroenterol* 2009;9:25.

Holme J, Nielsen D, Funch-Jensen P *et al.* Transcatheter arterial embolization in patients with bleeding duodenal ulcer: an alternative to surgery. *Acta Radiol* 2006;47:244-247.

Hu TH, Tsai TL, Hsu CC *et al.* Clinical characteristics of double pylorus. *Gastrointest Endosc* 2001;54:464-470.

Imhof M, Ohmann C, Röher HD *et al.* Endoscopic versus operative treatment in high-risk ulcer bleeding patients – results of a randomised study. *Langenbecks Arch Surg* 2003;387:327–336.

Jani K, Saxena AK, Vaghasia R Omental plugging for large-sized duodenal peptic perforations: a prospective randomized study of 100 patients. *South Med J* 2006;99:467-71.

Jensen D, Machicado G. Endoscopic hemostasis of ulcer hemorrhage with injection, thermal and combination methods. *Tech Gastrointest Endosc* 2005; 7:124-131.

Jensen DM, Pace SC, Soffer E *et al.* Continuous infusion of pantoprazole *versus* ranitidine for prevention of ulcer rebleeding: a U.S. multicenter randomized, double-blind study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1991-1999.

Karnath B, Mileski W. Acute abdominal pain. *Hosp Physician* 2002; 45-50.

Keyvani L, Murthy S, Leeson S *et al.* Pre-endoscopic proton pump inhibitor therapy reduces recurrent adverse gastrointestinal outcomes in patients with acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1247-1255.

Khoshbaten M, Fattahi E, Naderi N *et al.* A comparison of oral omeprazole and intravenous cimetidine in reducing complications of duodenal peptic ulcer. *BMC Gastroenterol* 2006;6:2.

Kim SK, Duddalwar V. Failed endoscopic therapy and the interventional radiologist:non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Tech Gastrointest Endosc* 2005;7:148-155.

Kim SM, Song J, Oh SJ *et al.* Comparison of laparoscopic truncal vagotomy with gastrojejunostomy and open surgery in peptic pyloric stenosis. *Surg Endosc* 2009;23:1326-1330.

Kochhar R, Kochhar S. Endoscopic balloon dilation for benign gastric outlet obstruction in adults. *World J Gastrointest Endosc* 2010;2:29-35.

Kovacs T. Management of upper gastrointestinal bleeding. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10:535-54.

Kovacs TO, Jensen DM. Recent advances in the endoscopic diagnosis and therapy of upper gastrointestinal, small intestinal and colonic bleeding. *Med Clin North Am* 2002;86:1319-1356.

Kovacs T, Jensen D. Endoscopic Treatment of Ulcer Bleeding. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007;10:143-148.

Kwan V, Bourke MJ, Williams SJ *et al.* Argon plasma coagulation in the management of symptomatic gastrointestinal vascular lesions: experience in 100 consecutive patients with long-term follow-up. *Am J Gastroenterol* 2006;101:58–63.

Kwan WH, Yeung WH, Chan TM *et al.* Double pylorus with occult gastrointestinal bleeding. *J HK Coll Radiol* 2001;4:157-159.

Lagoo S, McMahon RL, Kakihara M *et al.* The sixth decision regarding perforated duodenal ulcer. *JSLs* 2002;6:359-368.

Lai KH, Peng SN, Guo WS *et al.* Endoscopic injection for the treatment of bleeding ulcers: local tamponade or drug effect? *Endoscopy* 1994;26:338-341.

Laine L, Shah A, Bemanian S. Intragastric pH with oral vs intravenous bolus plus infusion proton-pump inhibitor therapy in patients with bleeding ulcers. *Gastroenterology* 2008;134:1836-1841.

Lam PW, Lam MC, Hui EK *et al.* Laparoscopic repair of perforated duodenal ulcers: the “three-stitch” Graham patch technique. *Surg Endosc* 2005;19:1627-1630.

Lau JY, Sung JJ, Lam YH *et al.* Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *N Engl J Med* 1999;340:751-756.

Lau WY, Leung KL, Kwong KH *et al.* A randomized study comparing laparoscopic versus open repair of perforated peptic ulcer using suture or sutureless technique. *Ann Surg* 1996;224:131-138.

Lesur G, Artru P, Mitry E. Bleeding peptic ulcer: natural history and place of endoscopic hemostasis. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:656-666.

Levy MM, Fink MP, Marshall JC *et al.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-1256.

Liou TC, Lin SC, Wang HY *et al.* Optimal injection volume of epinephrine for endoscopic treatment of peptic ulcer bleeding. *World J Gastroenterol* 2006;12:3108-3113.

Lo CC, Hsu PI, Lo GH *et al.* Comparison of hemostatic efficacy for epinephrine injection alone and injection combined with hemoclip therapy in treating high-risk bleeding ulcers. *Gastrointest Endosc* 2006;63:767-773.

Loffroy R, Guiu B Role of transcatheter arterial embolization for massive bleeding from gastroduodenal ulcers. *World J Gastroenterol* 2009;15:5889-5897.

Loffroy R, Guiu B, Mezzeta L *et al.* Short- and long-term results of transcatheter embolization for massive arterial hemorrhage from gastroduodenal ulcers not controlled by endoscopic hemostasis. *Can J Gastroenterol* 2009;23:115-120.

Lunevicius R, Morkevicius M. Management strategies, early results, benefits and risk factors of laparoscopic repair of perforated peptic ulcer. *World J Surg* 2005;29:1299-1310.

Lunevicius R, Morkevicius M. Systematic review comparing laparoscopic and open repair for perforated peptic ulcer. *Br J Surg* 2005;92:1195–1207.

Luo J, Nordenvall C, Nyrén O *et al.* The risk of pancreatic cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *Int J Cancer* 2007;120:368-372.

Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE Peptic ulcer disease. *Lancet* 2009;374:1449-1461.

Malik M, Salahuddin O, Ahmad M *et al.* Surgical management of peptic ulcer disease in proton pump inhibitor era. *Journal of Surgery Pakistan* 2009;14:72-76.

Manuel D, Cutler A, Goldstein J *et al.* Decreasing prevalence combined with increasing eradication of *Helicobacter pylori* infection in the United States has not resulted in fewer hospital admissions for peptic ulcer disease-related complications. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1423-1427.

Martinez JP, Mattu A. Abdominal pain in the elderly. *Emerg Med Clin North Am* 2006;24:371–388.

Metzger J, Styger S, Sieber C *et al.* Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer perforations. *Swiss Med Wkly* 2001;131:99-103.

Misra S, Dwivedi M, Misra V *et al.* Endoscopic band ligation as salvage therapy in patients with bleeding peptic ulcers not responding to injection therapy. *Endoscopy* 2005;37:626-629.

Mouret P, François Y, Vignal J *et al.* Laparoscopic treatment of perforated peptic ulcer. *Br J Surg* 1990;77:1006.

Nelson DB, Barkun AN, Block KP. Technology status evaluation report: endoscopic hemostatic devices. *Gastrointest Endosc* 2001;54:833–840.

Ng EK, Lam YH, Sung JJ *et al.* Eradication of *Helicobacter pylori* prevents recurrence of ulcer after simple closure of duodenal ulcer perforation: randomized controlled trial. *Ann Surg* 2000;231:153-158.

Nivatvongs S. Is there any role of acid reducing gastric surgery in peptic ulcer perforation? *J Med Assoc Thai* 2005;88:373-375.

Norris JR, Haubrich WS. The incidence and clinical features of penetration in peptic ulceration. *JAMA* 1961;178:386-389.

Nusree R. Conservative management of perforated peptic ulcer. *The Thai Journal of Surgery* 2005;26:5-8.

Park CH, Lee WS, Joo YE *et al.* Endoscopic band ligation for control of acute peptic ulcer bleeding. *Endoscopy* 2004;36:79-82.

Park WG, Yeh RW, Triadafilopoulos G Injection therapies for nonvariceal bleeding disorders of the GI tract. *Gastrointest Endosc* 2007;66:343-354.

Pescatore P, Verbeke C, Härle M *et al.* Fibrin sealing in peptic ulcer bleeding: the fate of the clot. *Endoscopy* 1998;30:519-523.

Post PN, Kuipers EJ, Meijer GA. Declining incidence of peptic ulcer but not of its complications: a nation-wide study in The Netherlands. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1587-1593.

Qvist P, Arnesen KE, Jacobsen CD *et al.* Endoscopic treatment and restrictive surgical policy in the management of peptic ulcer bleeding. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:569-576.

RÁCZ I, KARÁSZ T, SALEH H Endoscopic hemostasis of bleeding gastric ulcer with a combination of multiple heoclips and endoloops. *Gastrointest Endosc* 2009;69:580-583.

Ramakrishnan K, Slinas RC. Peptic ulcer disease. *Am Fam Physician* 2007;76:1005-1012.

Reuben B, Neumayer L. Variations reported in surgical practice for bleeding duodenal ulcers. *Am J Surgery* 2006;192:42-45.

Reuben BC, Stoddard G, Glasgow R *et al.* Trends and predictors for vagotomy when performing oversew of acute bleeding duodenal ulcer in the United States. *J Gastrointestinal Surg* 2007;11:22-28.

Rockall TA, Logan RF, Devlin HB *et al.* Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996;38:316-321.

Saccomani GE, Percivale A, Stella M *et al.* Laparoscopic billroth II gastrectomy for completely stricturing duodenal ulcer: technical details. *Scand J Surg* 2003;92:200–202.

Schoenberg MH. Surgical therapy for peptic ulcer and nonvariceal bleeding. *Langenbecks Arch Surg* 2001;386:98–103.

Sgouros SN, Bergele C, Viazis N *et al.* Somatostatin and its analogues in peptic ulcer bleeding: facts and pathophysiological aspects. *Dig Liver Dis* 2006;38:143-148.

Shabbir J, Durrani S, Ridgway PF *et al.* Proton pump inhibition is a feasible primary alternative to surgery and balloon dilatation in adult peptic pyloric stenosis (APS):Report of six consecutive cases. *Ann R Coll Surg Engl* 2006;88:174–175.

Sharma SS, Mamtani MR, Sharma MS *et al.* A prospective cohort study of postoperative complications in the management of perforated peptic ulcer. *BMC Surg* 2006;6:8.

Shokri-Shirvani J, Arefzadeh A, Foroutan H *et al.* The evaluation of endoscopic balloon dilation treatment for benign gastric outlet obstruction. *Acta Med Iran* 2009;47:185-188.

Shone DN, Nikoomanesh P, Smith-Meek MM *et al.* Malignancy is the most common cause of gastric outlet obstruction in the era of H2 blockers. *The Am Jo Gastroenterol* 1995;90:1769-1770.

Simon-Rudler M., Massard J, Bernard-Chabert B *et al.* Continuous infusion of high-dose omeprazole is more effective than standard-dose omeprazole in patients with high-risk peptic ulcer bleeding: a retrospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:949–954.

Siu WT, Chau CH, Law BK *et al.* Routine use of laparoscopic repair for perforated peptic ulcer. *Br J Surg* 2004;91:481-484.

Siu WT, Leong HT, Law BK *et al.* Laparoscopic repair for perforated peptic ulcer a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2002;235:313–319.

Smith BR, Wilson SE. Impact of nonresective operations for complicated peptic ulcer disease in a high-risk population. *Am Surg* 2010;76:1143-1146.

Somi MH, Tarzamni MK, Farhang S *et al.* Liver mass due to penetration of a silent duodenal ulcer. *Arch Iran Med* 2007;10:242-245.

Søreide K , Sarr MG, Søreide JA. Pyloroplasty for benign gastric outlet obstruction – indications and techniques. *Scand J Surg* 2006;95:11–16.

Spiegel BM, Dulai GS, Lim BS *et al.* The cost-effectiveness and budget impact of intravenous versus oral proton pump inhibitors in peptic ulcer hemorrhage. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:988-997.

Svanes C, Søreide JA, Skarstein A *et al.* Smoking and ulcer perforation *Gut* 1997; 41:177–180.

Taghavi SA, Soleimani SM, Hosseini-Asl SMK *et al.* Adrenaline injection plus argon plasma coagulation versus adrenaline injection plus hemoclips for treating high-risk bleeding peptic ulcers: A prospective, randomized trial. *Can J Gastroenterol* 2009;23:699-704.

Taha AS, Angerson WJ, Prasad R *et al.* Clinical trial: the incidence and early mortality after peptic ulcer perforation, and the use of low-dose aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:878-885.

Take S, Mizuno M, Ishiki K *et al.* Baseline gastric mucosal atrophy is a risk factor associated with the development of gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with peptic ulcer diseases. *J Gastroenterol* 2007;42:21-27.

Tang J, Liu N, Cheng H *et al.* Endoscopic diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by rapid urease test in bleeding peptic ulcers: a prospective case-control study. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:133-139.

Testini M, Portincasa P, Piccinni G *et al.* Significant factors associated with fatal outcome in emergency open surgery for perforated peptic ulcer. *World J Gastroenterol* 2003;9:2338-2340.

Thomsen RW, Riis A, Christensen S *et al.* Diabetes and 30-day mortality from peptic ulcer bleeding and perforation: a danish population-based cohort study. *Diabetes Care* 2006;29:805-810.

Venkatesh KR, Halpern A, Riley LB. Penetrating gastric ulcer presenting as a subcapsular liver abscess. *Am Surg* 2007;73:82-84.

Wong B, Chao N, Leung M *et al.* Complications of peptic ulcer disease in children and adolescents: minimally invasive treatments offer feasible surgical options. *J Pediatr Surg* 2006;41:2073-2075.

Wong G, Wong V, Chan Y *et al.* High incidence of mortality and recurrent bleeding in patients with *Helicobacter pylori* negative-idiopathic bleeding ulcers. *Gastroenterology* 2009;137:525-531.

Wong RC. Endoscopic doppler US probe for acute peptic ulcer hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2004;60:804-812.

Yusuf TE, Brugge WR. Endoscopic therapy of benign pyloric stenosis and gastric outlet obstruction. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22:570-573.

Zaragoza AM, Tenias JM, Llorente MJ *et al.* Prognostic factors in gastrointestinal bleeding due to peptic ulcer, construction of a predictive model. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:786-790.

Zhang Z. The risk of gastric cancer in patients with duodenal and gastric ulcer: research progresses and clinical implications. *J Gastrointest Cancer* 2007;38:38-45.

Zhao L, Shen ZX, Luo HS *et al.* Clinical investigation on coexisting of duodenal ulcer and gastric cancer in China. *Int J Clin Pract* 2005;59:1153-1156.