Ligantes: Luis Dias, Leticia floro



**ÚLCERA PÉPTICA**

Patogenia

Muito se pesquisou nos últimos anos a respeito da patogenia das úlceras pépticas, especialmente em relação à participação do Helicobacter pylori, e diversos conceitos vieram à tona! Schwartz, em sua época, reconheceu e tornou famoso o fato das úlceras pépticas serem o resultado de uma **autodigestão**, precipitada por um desequilíbrio entre agressão péptica do conteúdo gástrico e barreiras de defesa da mucosa – entretanto, sabemos hoje que, **mesmo com o rompimento deste equilíbrio**, os mecanismos clássicos de reparo de feridas (comuns a qualquer tecido orgânico), ao remodelarem a membrana basal, permitiriam o crescimento epitelial e evitariam a instalação e o desenvolvimento de uma úlcera. Ou seja, a úlcera péptica seria, em última análise, resultante da falha dos processos de cicatrização de feridas... A maioria dos estudos realizados na última década aponta, com raras exceções, para o fato de que as barreiras de defesa da mucosa e os processos de reparo tecidual estariam prejudicados apenas sob atuação de fatores exógenos, como o H. pylori, os AINEs e o estresse isquêmico/tóxico – na ausência destes fatores, as úlceras seriam eventos extremamente raros. Assim, uma espécie de “paródia” do ditado de Schwartz ganhou fama na atualidade: “no H. pylori, no AINEs, no ischemia, no acid: no ulcer”.

**3-O controle da secreção ácida**

-O ácido clorídrico (HCl) é secretado pelas células parietais por ação **da bomba de prótons (H+/K+ ATPase)**; esta se localiza em canalículos presentes no citoplasma. Quando tais células são estimuladas, seus canalículos apicais se fundem às microvilosidades e a secreção ácida acontece em grande quantidade.

-Três substâncias endógenas estimulam a secreção de ácido pelo estômago, agindo em receptores nas células parietais:

1-**A acetilcolina** é liberada pela estimulação vagal do estômago, influenciada pela visão do alimento, olfato e paladar. A secreção ácida noturna também é mediada pelo vago. A acetilcolina age sobre **receptores muscarínicos.**

2-**A histamina** é produzida pelas células enterocromafim-like (células ECL), localizadas próximas às células parietais, nas glândulas oxínticas; sua ação se faz de forma parácrina (efeito em células da redondeza). Atualmente se sabe que a acetilcolina e a gastrina agem principalmente por estimular as células ECL a secretarem histamina!

obs-Parácrina: a célula é capaz de enviar hormônios para as células vizinhas que se encontram nas imediações.

3-**A gastrina** é produzida pelas **células G, presentes no antro gástrico,** em resposta a diversos estímulos. Os principais incluem aumento do pH do conteúdo gástrico, presença de peptídeos e aminoácidos dietéticos (fenilalanina e tirosina) e distensão gástrica. A gastrina estimula a secreção ácida tanto de forma indireta (através do estímulo às células ECL), quanto direta (por meio de seus receptores nas células parietais).

\*Perceba que enquanto o pH alcalino intraluminal estimula a secreção de gastrina, o aumento da acidez estomacal a inibe. **Sendo assim, na presença de hipocloridria – induzida farmacologicamente ou ocasionada por doenças (gastrite atrófica) – observamos elevação dos níveis de gastrina.**

**A gastrina possui efeito trófico sobre células parietais e células ECL. Pesquisas em roedores demonstraram que períodos prolongados de hipergastrinemia se associam a uma maior incidência de tumor carcinoide do estômago. Mas atenção: este fenômeno ainda não foi descrito em humanos...**

-A **somatostatina** é sintetizada pelas células D, encontradas principalmente no antro gástrico; sua liberação se dá em resposta ao HCl. Este hormônio tem por função inibir a secreção ácida através de dois mecanismos: ação direta em seu receptor sobre a célula parietal e ação indireta, reduzindo a secreção de gastrina pela célula G e de histamina pelas células ECL. A destruição das células D, como ocorre em alguns casos de infecção pelo H. pylori, leva à hipergastrinemia e à hipercloridria. Outros inibidores da secreção ácida incluem o fator de crescimento epidérmico e as prostaglandinas, com as células parietais possuindo também receptores para todas essas substâncias

4 - as Defesas Da mucOsa

4.1- Muco

É um gel que forma uma camada fina e protetora sobre a mucosa. Em condições normais, o muco está constantemente sendo produzido pelas **células foveolares** e retirado por fatores mecânicos e pela pepsina, que o degrada. A espessura da camada de muco aumenta na razão direta da distensão gástrica e da produção de prostaglandinas. Por outro lado, AINEs e N-acetilcisteína reduzem sua produção.

4.2- Bicarbonato

O bicarbonato é secretado pelas células **epiteliais foveolares** e pode neutralizar o HCl. Entretanto, a maior parte do bicarbonato produzido fica retida entre a mucosa e a camada de muco, não alcançando a luz do estômago... Este fenômeno faz com que o pH próximo à mucosa fique em torno de 7, o que contrasta com o pH intraluminal durante a secreção ácida, que se encontra entre 1 e 2. Sendo assim, a produção de bicarbonato é um dos fatores essenciais na proteção à mucosa gástrica e duodenal. É só lembrarmos que a primeira porção do duodeno recebe o ácido “esvaziado” do estômago, o que faz com que sua mucosa necessite também de proteção...

4.3- Renovação Celular

A rápida renovação celular na mucosa do trato gastrointestinal é um importante fator protetor, substituindo as células comprometidas e evitando a progressão da lesão. A “região regeneradora” (de onde surgem as células novas) é o colo da glândula oxíntica.

4.4- Fluxo Sanguíneo da Mucosa

Tanto a mucosa do estômago quanto a do duodeno são amplamente vascularizadas por capilares – o fluxo sanguíneo nutre o epitélio regenerador e remove o ácido que poderia se difundir através da mucosa, principalmente se esta for lesada...

4.5- Prostaglandinas

As prostaglandinas são mediadores de fundamental importância, estimulando todas as ações acima – formação de muco, síntese de bicarbonato, fluxo sanguíneo e regeneração da mucosa. São geradas a partir do ácido araquidônico (um fosfolipídio de membrana) mediante ação da enzima cicloxigenase (COX). A isoforma COX 1 é expressa em diversos tecidos e órgãos como o estômago, rins, plaquetas e endotélio vascular. A COX 2 é gerada por leucócitos, sendo a isoforma presente na inflamação; na realidade, a ação benéfica dos AINEs no processo inflamatório se deve a inibição desta última enzima, e não da primeira...

4.6- Óxido Nítrico

O Óxido Nítrico (ON), gerado pela enzima ON sintetase, apresenta efeito citoprotetor sobre a mucosa gástrica semelhante ao das prostaglandinas. Aumento do fluxo sanguíneo mucoso e submucoso, estímulo à produção de bicarbonato pelas células mucosas e aumento na produção de mucina estão entre as propriedades estimuladas pelo ON.

5- O PaPel DO Helicobacter pylori

- é uma bactéria Gram- -negativa, com formato espiralar (helicoidal), móvel e com quatro a seis flagelos em uma das extremidades. Coloniza apenas mucosa gástrica e tem grande afinidade pelas células produtoras de muco localizadas no antro gástrico, levando na quase totalidade dos casos à gastrite crônica ativa. Entretanto, com o passar do tempo, o micro-organismo pode migrar para regiões mais proximais do estômago. A urease é a principal enzima presente na bactéria, necessária para produzir um meio alcalino em volta do bacilo, de modo a neutralizar a acidez do lúmen gástrico.

**- A transmissão ocorre de pessoa a pessoa, seguindo uma via oral-oral, gastro-oral ou fecal-oral.**

**-**No Brasil, aproximadamente 95% dos pacientes com úlcera duodenal e 70-80% dos pacientes com úlcera gástrica são infectados pelo H. pylori.

OBS: Entretanto, alguns questionamentos ainda precisam ser esclarecidos: sendo a infecção pelo H. pylori tão comum (**é a infecção mais comum do mundo**!), por que apenas uma pequena porcentagem (15%) dos infectados desenvolve úlcera? Ou seja, por que 80-90% dos indivíduos infectados nunca manifestam nenhum problema, mesmo após uma vida inteira de infecção? Acredita-se que as cepas de H. pylori possuam fatores de virulência distintos, o que justificaria as diferentes manifestações clínicas da infecção. Os fatores de virulência atualmente mais valorizados são os genes cagA (associados à formação de citotoxinas), vacA (citotoxina vacuolizante), babA (aderência bacteriana) e OipA (outer inflamatory protein), que podem levar a uma maior agressão celular e desenvolvimento de doença. Um fator importante e universal de agressão bacteriana é a produção de **urease**, que converte a ureia (encontrada em abundância no conteúdo gástrico) em bicarbonato e amônia. Esta conversão, além de permitir a neutralização do ambiente ácido do estômago, facilitando a adesão da bactéria à parede gástrica, ainda gera amônia, substância extremamente tóxica para as células epiteliais.

6 - O PaPel DO áciDO gástricO

-não há dúvida da importância do poder péptico do conteúdo gástrico na gênese da lesão! Basta atentarmos para o princípio de seu tratamento (como veremos adiante): a inibição da secreção ácida... A secreção ácida basal (BAO) – especialmente a noturna – está geralmente aumentada nos pacientes com úlcera duodenal e em pacientes com úlceras gástricas tipos II e III.

7 - relaçãO entre H. pylori, HiPerclOriDria e OutrOs fatOres

Úlcera Duodenal

O micro-organismo, ao infectar cronicamente a mucosa antral, inibe a produção de somatostatina pelas células D.

A perda (pelo menos parcial) deste fator inibitório promove hipergastrinemia leve a moderada, tendo como resposta a hipercloridria. A maior secreção de HCl pelo estômago faz o duodeno receber maior carga ácida, induzindo a formação de ***metaplasia gástrica no bulbo duodenal*,** isto é, surge um epitélio tipo gástrico (oxíntico) no duodeno, que normalmente tem epitélio do tipo intestinal... Isso permite a infecção do bulbo duodenal pela bactéria, acestada nas ilhas de metaplasia gástrica, provocando duodenite, seguida de úlcera. Outro importante efeito da bactéria é inibir a produção de bicarbonato pela mucosa duodenal.

Úlcera gástrica

CLASSIFICAÇÃO: lesões classificadas de acordo com sua localização e associação ou não com úlceras duodenais.







A úlcera da pequena curvatura (tipo I) é a mais comum e está associada à normo ou hipocloridria, com gastrite atrófica do corpo gástrico pelo H. pylori. Embora ainda incerta, sua patogênese parece estar relacionada a uma grande proliferação da bactéria na junção antrocorpo. A lesão da mucosa pelo micro-organismo a tornaria extremamente sensível aos efeitos do ácido e da pepsina, mesmo no estado de hipocloridria. A úlcera tipo IV (mais rara) teria patogênese semelhante, com a normocloridria mais frequentemente observada.

As úlceras tipo II e III são as úlceras gástricas que possuem relação direta com a hipercloridria, e sua patogênese é semelhante à da úlcera duodenal.

8 - anti-inflamatóriOs nãO esterOiDais (aines)

Ao inibir a formação de prostaglandinas pela mucosa gástrica, os AINEs reduzem praticamente todas as defesas contra a secreção ácida, dificultando o reparo tecidual e a neutralização do HCl. De forma geral, podemos dizer que 5-10% das úlceras duodenais e 20-30% das úlceras gástricas são causadas pelos AINEs, constituindo a segunda causa mais comum de DUP. Até mesmo a aspirina (AAS) em doses antiplaquetárias (81-325 mg/dia) é capaz de causar DUP e suas complicações!

9-Manifestações clínicas

A dor abdominal epigástrica (epigastralgia), em queimação, que ocorre 2-3h após as refeições e à noite, que pode ser aliviada pelo uso de antiácidos ou pelo alimento, e que tipicamente irradia para o dorso, é o sintoma mais característico da úlcera duodenal!

Na úlcera gástrica, por outro lado, os sintomas costumam ser desencadeados pelo alimento e alguns pacientes perdem peso. Náusea é mais comum na úlcera gástrica.

A dispepsia ou síndrome dispéptica engloba qualquer sintoma desconfortável referido no epigastro e representa a síndrome clínica da doença ulcerosa péptica (gástrica ou duodenal)...

Síndrome Dispéptica (ou dispepsia): dor ou desconforto epigástrico, azia (queimação epigástrica), náuseas, sensação de plenitude pós-prandial.

Enquanto 1/3 dos pacientes com dispepsia não ulcerosa pode apresentar um quadro álgico idêntico ao descrito anteriormente, somente 20-30% dos pacientes com síndrome dispéptica possui úlcera duodenal ou gástrica. Além disso, sabemos também que 40% das úlceras pépticas são detectadas em pacientes assintomáticos.

**DRGE → Doença do Refluxo Gastroesofágico.**

O refluxo gastroesofágico casual, de curta duração (que geralmente ocorre durante as refeições), é dito fisiológico.

Já o refluxo interprandial recorrente, de longa duração, costuma originar sintomas que resultam da agressão à mucosa esofágica promovida pelo material refluído (como pirose e regurgitação). Estes episódios de refluxo são ditos patológicos → Caracterizam a DRGE.

**Epidemiologia**

* A DRGE é o distúrbio mais comum do trato gastrointestinal alto no mundo ocidental, respondendo por cerca de 75% das esofagopatias.
* pode aparecer em qualquer faixa etária (inclusive crianças), porém, sabemos que sua prevalência aumenta com a idade.
* Não há preferência por sexo, mas os sintomas tendem a ser mais frequentes e intensos na vigência de obesidade, bem como durante a gestação (relaxamento do EEI promovido pela progesterona + aumento da pressão intra-abdominal exercido pelo útero gravídico).

**Manifestações** **clínicas**

* Principal sintoma → Pirose que pode ou não ser associada a regurgitação (geralmente ocorrendo nas 3 horas após as refeições e ao deitar.
* Portadores de DRGE podem se queixar de → disfagia.
* Queixa menos frequente → dor precordial (DRGE é uma das principais etiologias de “dor torácica não cardíaca”).
* sintomas extraesofagianos (os chamados “sintomas atípicos”)→ Que podem ser relacionados ao refluxo ácido para a boca (erosão do esmalte dentário), faringe (irri-
* tação da garganta, sensação de globus), laringe (rouquidão, granuloma de corda vocal), cavidade nasal (sinusite crônica, otite média) e árvore traqueobrônquica (tosse crônica, broncoespasmo, pneumonite aspirativa).

**Diagnóstico**

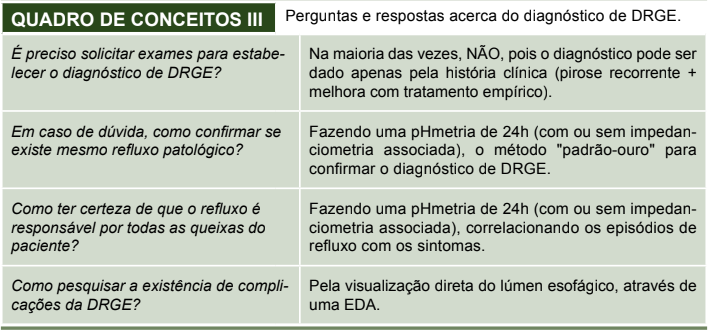
* Na maior parte das vezes o diagnóstico de DRGE pode ser feito somente pela anamnese, quando o paciente refere pirose pelo menos uma vez por semana, por um período mínimo de 4 a 8 semanas.
* A resposta à prova terapêutica (redução sintomática > 50% após 1-2 semanas de uso de IBP) é considerada o principal teste confirmatório.
* A realização de exames complementares está indicada em certas situações específicas. Os principais métodos utilizados são: (1) Endoscopia Digestiva Alta; (2) pHmetria de 24h (com ou sem impedanciometria); (3) Esofagomanometria; e (4) Esofagografia Baritada.

(1) → Principal finalidade é identificar as complicações da DRGE, como esofagite, estenose péptica, esôfago de Barrett e adenocarcinoma. E também é útil para o diagnóstico diferencial.

(2) → Sensibilidade de especificidade de 90%.

(3) → Não serve para diagnosticar a DRGE, tem o importante papel de auxiliar no planejamento cirúrgico.

(4) →Principal papel é caracterização das hérnias de hiato.



TRATAMENTO CLÍNICO

O tratamento farmacológico visa à redução da acidez do conteúdo gástrico somada à erradicação do Helicobacter pylori, quando a bactéria se encontra presente.

1- antissecretores de primeira linha

**1.1 Inibidores da Bomba de Prótons (IBPs)**

Atuam na H+/K+ATPase, inibindo diretamente o mecanismo de secreção de HCl da célula parietal, sendo considerados os antissecretores de primeira escolha para o tratamento da DUP. Após a administração, o início de ação dos IBPs é rápido, com o efeito inibitório máximo na secreção ácida ocorrendo dentro de duas a seis horas. Esses agentes atuam com maior eficácia quando a bomba de prótons se encontra ativada, daí a recomendação de serem administrados em jejum. A secreção ácida retorna totalmente ao normal somente após 7 a 14 dias da suspensão da medicação.

Como vimos antes, o uso de IBP pode levar à hipergastrinemia e consequente efeito trófico sobre as células ECL e células parietais. Em seres humanos, este fenômeno não foi associado a um aumento na incidência de tumores carcinoides gástricos... A gastrinemia também costuma retornar ao normal uma a duas semanas após a interrupção da droga.

Abaixo temos os principais IBPs disponíveis e suas respectivas doses:

omeprazol - 20 mg/dia lansoprazol - 30 mg/dia Dexlansoprazol - 30 mg/dia pantoprazol - 40 mg/dia Rabeprazol - 20 mg/dia esomeprazol - 40 mg/dia

Os IBPs fazem parte dos esquemas de erradicação do H. pylori – a recomendação em nosso país é um tempo de tratamento de sete dias (ver adiante). Após este período, os antibióticos são suspensos e o IBP é mantido por mais três a sete semanas, perfazendo um total de quatro a oito semanas de tratamento da DUP.

PRECAUÇÕES:

O uso prolongado de IBP tem sido associado a uma maior incidência de pneumonia comunitária (devido à colonização do trato digestivo proximal) e de fraturas de quadril, como consequência da má absorção de cálcio. Tais complicações são mais observadas em idosos. Outra complicação possivelmente encontrada na terapia prolongada é uma maior incidência de doenças associadas ao Clostridium difficile, como a colite pseudomembranosa. Os IBPs possivelmente interferem com a ação do clopidogrel, uma medicação empregada com frequência na doença isquêmica do miocárdio. Com isso, alguns casos de agudização da doença coronária (por redução da ação do clopidogrel) têm sido relatados quando ambas as drogas são prescritas. Na necessidade de prescrição das duas medicações – como em pacientes de alto risco para sangramento digestivo que usam AAS e clopidogrel – o ideal é que os IBPs sejam administrados 30 minutos antes do café da manhã e o clopidogrel na hora de dormir. O intervalo recomendado entre o uso das duas drogas deve ser de 12 horas

**1.2 Bloqueadores H2**

Mecanismo de ação:

(a) Bloqueiam competitivamente os receptores H2 de histamina das células parietais, responsáveis pelo estímulo à produção de ácido gástrico – tais células, além de ficarem menos responsivas aos efeitos estimulantes da histamina, também ficam menos responsivas à acetilcolina e à gastrina. (b) Diminuição da estimulação direta da célula parietal pela acetilcolina e gastrina (resultante do bloqueio).

Existem diversos BH2, que diferem em termos de potência, efeitos colaterais etc. Os principais agentes disponíveis no mercado, com suas respectivas doses são:

(1) Cimetidina (Tagamet) – 800 mg/d (2) ranitidina (Antak, Zilium) – 300 mg/d (3) Famotidina (Famox) – 40 mg/d (4) nizatidina (Axid) – 300 mg/d

Cimetidina, ranitidina e famotidina sofrem maior metabolismo de primeira passagem.

OBS:

(a) Como os antiácidos interferem com a absorção dos BH2, eles não devem ser ingeridos concomitantemente.

(b) Como os rins são a principal via de eliminação dos BH2, deve-se ajustar a dose na insuficiência renal.

(c) Os BH2 (com exceção da famotidina) mostraram-se inibidores da desidrogenase alcoólica gástrica, uma enzima gástrica que tem importante papel no metabolismo do álcool (ou seja, os BH2 tornam as pessoas mais sensíveis ao álcool).

(d) O tempo de tratamento com bloqueadores H2 de histamina varia em função do tamanho da úlcera, localização etc. No geral, eles também são prescritos por 4-8 semanas.

(e) Os BH2 possuem maior impacto na redução da acidez noturna (mais dependente de estímulos H2) do que na acidez prandial (gastrina e acetilcolina são mais estimuladoras).

Efeitos colaterais

Incidência em menos de 3% dos pacientes: diarréia, cefaléia, fadiga e constipação. Pode causar confusão, alucinação e agitação (mais comum em pacientes internados, idosos, via endovenosa, uso de cimetidina).

Atravessa a barreira placentária e é secretado pelo leite (não indicado para gestantes).

Inibem o citocromo P450 (potencializam varfarina, fenitoína....).

Raramente causa bradicardia e hipotensão devido ao bloqueio H2 cardíacos.

A cimetidina inibe a ligação da di-hidrotestosterona aos receptores de androgênio, inibe o metabolismo do estradiol e aumenta os níveis séricos de prolactina. Quando usada em longo prazo ou em altas doses, pode causar ginecomastia ou impotência nos homens e galactorreia nas mulheres. Esses efeitos são específicos da cimetidina e não ocorrem com os outros antagonistas dos receptores H2.

2- Drogas de segunda linha

**Antiácidos**

Ao reagirem com o HCl, os antiácidos neutralizam diretamente o pH reduzido do estômago. Atualmente esta classe de drogas é utilizada apenas para alívio dos sintomas.

Os antiácidos mais conhecidos são:

(1) hidróxido de alumínio (2) hidróxido de magnésio (3) bicarbonato de sódio (4) carbonato de cálcio

Os hidróxidos de alumínio e magnésio são os mais utilizados e podem ser encontrados em comprimidos ou na forma de gel. Como o hidróxido de alumínio é constipante e o de magnésio é laxante, a maioria das preparações mistura os dois...

Se os antiácidos forem tomados com o estômago vazio, eles rapidamente deixam este local, sendo eficazes por apenas 10-20min. Quando tomados uma hora após as refeições, momento em que a secreção de ácido (reativa) não mais consegue ser tamponada pela comida no estômago, são geralmente efetivos por duas a três horas. Dessa forma, os antiácidos devem ser tomados uma hora após as principais refeições e ao deitar.

Os antiácidos que contêm alumínio, quando usados em grande quantidade, podem causar depleção de fosfato pela formação de precipitados intestinais inabsorvíveis. Isso pode resultar em anorexia, fraqueza muscular e doença óssea. O uso a longo prazo do carbonato de cálcio, como antiácido, pode levar à síndrome leite-álcali – hipercalcemia, hiperfosfatemia e calcinose dos rins, com progressão para insuficiência renal,

**Sucralfato**

O sucralfato é uma molécula complexa que apresenta em sua estrutura uma porção hidrato de carbono e uma porção inorgânica (alumínio, sulfato). É insolúvel em água e possui consistência viscosa; considerado uma droga citoprotetora, funciona como um protetor da base da úlcera, formando uma película que impede a ação do ácido, da pepsina e dos sais biliares.

Além de servir como uma barreira físico-química, a droga estimula ainda a produção de prostaglandinas, bicarbonato e muco. Outra ação importante se dá através de seu efeito trófico sobre o epitélio. Sendo pouco absorvido sistemicamente, o sucralfato apresenta efeitos colaterais mínimos, como constipação intestinal e náuseas. Devido ao alumínio de sua estrutura, deve ser evitado na presença de insuficiência renal. A dose habitual é 1 g quatro vezes ao dia.

Usado em terapia intensiva para prevenção de incidência de sangramento gastrointestinal relacionado ao estresse. BH2 e IBP apresentam risco aumentado a pneumonia hospitalar.