



ARTIGO DE REVISÃO

Úlcera péptica

Peptic ulcer

Anfrisina S.T. de Carvalho*

Resumo

Objetivo: Apresentar uma revisão da patogênese, da fisiopatologia, do diagnóstico e do tratamento da úlcera péptica em pediatria, baseada em revisão da literatura e na experiência da autora.

Métodos: Foram revisadas as publicações mais relevantes sobre o assunto, publicadas na literatura médica nos últimos 20 anos.

Resultados: A úlcera péptica gastroduodenal é muito comum em adultos, principalmente nos países em desenvolvimento. Embora seja bem menos freqüente na faixa pediátrica, com o advento da fibroendoscopia óptica, tem havido um maior número de casos diagnosticados. Ela é classificada quanto à localização (gástrica, duodenal) e à provável causa em primária e secundária. A úlcera secundária é associada a uma doença subjacente ou ao uso de medicamentos, enquanto a úlcera primária ocorre na ausência de doenças sistêmicas. A úlcera duodenal primária é a forma mais freqüente e há fortes evidências do envolvimento do *H. pylori* na sua etiopatogênese. A apresentação clínica varia com a idade e o tipo de úlcera. As úlceras secundárias têm sintomatologia aguda e, às vezes, dramática, enquanto as úlceras primárias têm um curso clínico crônico. Os sintomas são muitas vezes similares aos dos pacientes com dor abdominal recorrente funcional, mas a presença de dor epigástrica, dor relacionada à alimentação, vômitos, sangramento, história familiar para úlcera péptica, dor noturna e ser do sexo masculino falam a favor de úlcera péptica. Os inibidores da secreção ácida são eficazes no alívio dos sintomas e na cura da lesão ulcerada, entretanto, só a erradicação do *H. pylori* previne a recidiva da úlcera duodenal primária, que é de até cerca de 50% ao ano.

Conclusões: A úlcera péptica primária tem vários fatores envolvidos na sua etiopatogênese, sendo o principal deles o *H. pylori*. Apesar de não haver ainda um esquema terapêutico ideal, os antimicrobianos são hoje parte importante do tratamento da diátese ulcerosa, e a pesquisa da bactéria, obrigatória na abordagem diagnóstica da doença.

J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76 (Supl.2): S127-S134: úlcera péptica, úlcera gástrica, úlcera duodenal, H. pylori.

Abstract

Objective: To present a current review about pathogenesis, pathophysiology, diagnosis and treatment of peptic ulcer disease in children, based on a review of the literature and the author's personal experience.

Methods: We reviewed the most relevant articles about peptic ulcers in children published during the last twenty years.

Results: The gastroduodenal peptic ulcer is very common in adults, mostly in the developing countries. Although it is less frequent in children, optical fibroendoscopy has increased the number of diagnosed cases. The peptic ulcer is classified by its etiology as primary and secondary. Secondary peptic ulcer is related to an underlying disease or use of drugs, while the primary ulcer happens in the absence of underlying systemic diseases. The primary duodenal ulcer is the most common presentation, and there are strong evidences of *H. pylori* involvement in the etiology. Clinical presentation changes with age and ulcer type. Secondary ulcers are mostly acute and sometimes dramatic, while the primary ones have a chronic evolution mostly similar to patients with functional recurrent abdominal pain, but the presence of epigastric pain, feeding-related pain, vomiting, bleeding, familiar history of peptic ulcer, nocturnal pain, and male gender are strongly related to peptic ulcer. The acid antisecretory agents have great efficacy on relieving symptoms and solving ulcerate lesion, although *H. pylori* eradication itself prevents primary duodenal ulcer recurrence.

Conclusions: Many factors are involved in the etiopathogenesis of primary peptic ulcer, with *H. pylori* being the most important. Although there is no single ideal therapeutic protocol as yet, antibiotics now play an important role in peptic ulcer treatment, and laboratory tests for *H. pylori* are an essential part of accurate diagnosis and treatment.

J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76 (Supl.2): S127-S134: peptic ulcer, gastric ulcer, duodenal ulcer, H. pylori.

Introdução

Úlcera péptica é a perda circunscrita de tecido que ocorre nas porções do trato digestivo expostas à secreção cloridropéptica: terço inferior do esôfago, estômago, duodeno proximal e divertículo de Meckel com mucosa gástrica ectópica. Neste artigo, trataremos apenas da úlcera péptica gastroduodenal.

* Prof. Adjunta do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG. Prof. do Curso de Especialização em Gastroenterologia Pediátrica da Faculdade de Medicina da UFMG. Coordenadora do sub-setor de doenças do esôfago, estômago e duodeno e membro do Serviço de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG. Mestre em medicina (área de concentração: medicina tropical).

A úlcera péptica gastroduodenal é uma doença heterogênea, com múltiplos fatores envolvidos na sua gênese e uma das doenças crônicas mais comuns do adulto, ocorrendo em 5% a 10% da população. Em pediatria, tem-se observado um aumento do número de casos diagnosticados em decorrência da disponibilidade de técnicas endoscópicas seguras para essa faixa etária. Entretanto, desconhece-se a real incidência da doença em crianças, já que há poucos trabalhos na literatura com um número substancial de casos em que o diagnóstico foi realizado pela endoscopia, técnica que realmente define a presença ou ausência da lesão. A estimativa é de 1:2500 admissões hospitalares¹, sendo portanto pouco freqüente. A prevalência da doença nos grandes centros pediátricos é de 4 a 7 novos casos por ano¹⁻⁵. No Serviço de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG, no período de 1982 a 1996, temos realizado diagnosticado endoscópico de úlcera péptica gastroduodenal em 106 pacientes, com média de 7,6 novos casos por ano (dados não publicados).

A úlcera péptica é classificada pela localização (gástrica e/ou duodenal) e pela provável causa (primária e secundária). Essa divisão é importante devido às diferenças na apresentação e evolução dos dois tipos. A úlcera primária ocorre na ausência de doenças sistêmicas subjacentes, enquanto a secundária está associada a doenças agudas como sepse, lesões ou trauma cranioencefálicos, queimaduras extensas, acidose, hipoglicemia, choque, insuficiência respiratória e ao uso de drogas como ácido acetilsalicílico, drogas antiinflamatórias não esteróides e corticosteróides. Algumas doenças sistêmicas podem também ser associadas à úlcera péptica secundária como fibrose cística, diabetes melitus, doença de Crohn, drepanocitose e lupus eritematoso sistêmico. Uma forma rara e especial de úlcera péptica secundária é a da síndrome de Zollinger-Ellison, em que a causa básica é um tumor produtor de gastrina, localizado primariamente no pâncreas ou duodeno, com metástases em outros locais como o fígado⁶. Ocorrem múltiplas úlceras no estômago, duodeno e jejuno e, às vezes, também no esôfago, podendo haver concomitância com diarreia aquosa.

Na prática gastroenterológica a maior experiência está associada às úlceras pépticas primárias. Nas secundárias, o manuseio está mais intimamente relacionado aos profissionais dos serviços de urgência e das unidades de tratamento intensivo.

As úlceras secundárias têm uma apresentação clínica mais aguda e são mais freqüentes no período neonatal, nos lactentes e nas crianças menores de seis anos. Localizam-se no estômago e/ou duodeno, dependendo da condição subjacente, sendo que aquelas associadas ao ácido acetilsalicílico acometem principalmente o estômago^{1,7,8}.

As úlceras primárias são 4 a 7 vezes mais freqüentes no bulbo duodenal que no estômago. Naquela localização, acometem principalmente crianças maiores de 10 anos de idade e geralmente têm um curso clínico crônico^{1,4,5,7,8}.

Em relação ao sexo há nítida predominância do sexo masculino sobre o feminino, tanto para a úlcera duodenal como para a gástrica primárias^{1,2-5,7,8}.

Etiopatogenia e fisiopatologia

Apesar dos grandes avanços no conhecimento da doença ulcerosa péptica a sua etiologia ainda não é totalmente conhecida. O conceito fisiopatológico básico é de que a úlcera péptica resulta da ruptura do equilíbrio existente entre os fatores agressivos (ácido e pepsina) e os de proteção da mucosa gastroduodenal.

O ácido clorídrico e o pepsinogênio I são secretados pela mucosa do corpo e do fundo gástricos pelas células parietais e principais, respectivamente. A secreção ácida é controlada pela ação de três potentes estimulantes: histamina, acetilcolina e gastrina. Eles atuam através de uma cascata de eventos que levam à ativação da bomba de H⁺-K⁺ ATPase, que secreta íons hidrogênio em troca de potássio. A pepsina é uma enzima proteolítica que é secretada principalmente via estimulação colinérgica, sob a forma de pepsinogênio I e II, que são convertidos à pepsina ativa pela acidez gástrica.

Vários fatores de defesa são envolvidos na proteção da mucosa gastroduodenal contra a atividade do ácido e pepsina, dentre eles, muco, bicarbonato, camada de hidrofobicidade, prostaglandinas, replicação e resistência celular e fluxo sanguíneo mucoso⁹. A camada de muco-bicarbonato recobre a superfície do estômago e do duodeno, sendo provável que o muco retarde a difusão dos íons H⁺ do lúmen para as células epiteliais, e o bicarbonato neutralize os íons que tenham se difundido para dentro da camada de muco¹⁰.

As prostagandinas aumentam a resistência mucosa, através do aumento do fluxo sanguíneo e do estímulo da secreção de muco e bicarbonato, e diminuem a secreção ácida.

Entre os fatores que inibem ou reduzem a secreção de muco e bicarbonato estão o ácido acetilsalicílico, ácidos biliares, antiinflamatórios não esteróide, corticosteróides, álcool e nicotina. Essa ação pode em grande parte ser mediada pela inibição da síntese das prostaglandinas.

Tradicionalmente considera-se que a úlcera duodenal primária está mais relacionada ao aumento dos fatores agressivos da mucosa. Já a úlcera gástrica primária e a duodenal secundária tendem a ocorrer como o resultado de alterações nos mecanismos de defesa⁹.

As hipóteses mais prováveis da etiopatogênese da doença ulcerosa agrupam fatores genéticos, distúrbios fisiopatológicos e fatores ambientais.

Fatores Genéticos

O papel da hereditariedade tem sido comprovado por vários estudos. Gêmeos homozigóticos têm uma taxa de concordância para a doença ulcerosa de 50%, que é três vezes maior que a observada em gêmeos dizigóticos¹¹.

História familiar positiva para úlcera péptica é significativamente mais freqüente nas crianças com úlcera duodenal que nas não ulcerosas, o que não ocorre em relação àquelas com úlcera gástrica¹. Na literatura, até 75% das crianças com úlcera duodenal têm um parente de primeiro grau acometido¹².

A incidência de portadores do grupo sanguíneo O e do HLA- B8 e B12 é maior nos pacientes com úlcera péptica crônica do que na população geral¹¹.

O pepsinogênio I é também um marcador subclínico de úlcera péptica. Níveis séricos de pepsinogênio I são maiores em um percentual significativo de crianças com úlcera duodenal^{12,13}. Nesses estudos, a hiperpepsinogenemia também ocorreu na maioria dos pais (com ou sem úlcera) dos pacientes com pepsinogênio I elevado. Entretanto, os filhos de pais com pepsinogênio I elevado nem sempre apresentaram essa alteração. Esses resultados corroboram com a hipótese de que a úlcera duodenal tenha uma herança autossômica dominante com penetração incompleta.

Distúrbios fisiológicos

Há poucos estudos sobre as alterações fisiológicas da doença ulcerosa em pediatria, mas os pacientes adultos com úlcera duodenal apresentam várias alterações¹⁴:

- maior secreção de ácido e pepsina;
- maior massa de células parietais;
- maior sensibilidade da célula parietal ao estímulo da gastrina;
- aumentada liberação de gastrina;
- controle deficiente na regulação da liberação de gastrina através do pH ácido;
- esvaziamento gástrico acelerado;
- menor produção de bicarbonato pelo duodeno com deficiente neutralização duodenal do ácido clorídrico.

É importante ressaltar que cada uma dessas alterações é encontrada em um maior percentual de pacientes com úlcera duodenal que na população normal, mas nenhuma delas é observada em todos os pacientes. Além disso, há uma superposição de dados alterados e normais entre os ulcerosos e os não ulcerosos.

Crianças com úlcera duodenal primária, como um grupo, secretam mais ácido, tanto em jejum como após estímulo^{12,15}. Nagita et al., medindo a acidez gástrica de 24 horas, observaram que crianças com úlcera duodenal tinham um maior percentual de tempo com pH menor que dois, enquanto as com úlcera gástrica apresentavam acidez gástrica menor que o grupo controle¹⁶.

Aumento dos níveis sérico de gastrina, de jejum e pós-prandial também foi observado em pacientes da faixa pediátrica com úlcera duodenal^{12,15}.

O único trabalho publicado que investigou o esvaziamento gástrico em crianças com úlcera duodenal observou taxas semelhantes nos grupos com e sem úlcera¹⁵.

No adulto com úlcera gástrica primária, as alterações fisiológicas mais aceitas são o retardo do esvaziamento gástrico e o refluxo biliar duodenogástrico¹⁷. Apesar dos indivíduos com úlcera gástrica serem geralmente normo ou hiposecretores, o ácido tem importância na sua gênese, haja vista que a sua inibição, com medicamentos, resulta em cicatrização da lesão.

Fatores ambientais

A influência de vários fatores exógenos na gênese da úlcera péptica tem sido investigada em adultos como álcool, café, fatores emocionais, fibra dietética, tabaco, ácido acetilsalicílico, outros antiinflamatórios não esteróide e corticosteróides, havendo entretanto uma provável correlação apenas com os últimos quatro itens^{14,17}. O tabagista apresenta percentuais menores de cicatrização e maiores de recidiva da úlcera péptica. O ácido acetilsalicílico e os antiinflamatórios não esteróides estão associados às lesões aguda da mucosa gástrica, enquanto os corticosteróides estão mais relacionados a alguns casos de úlcera duodenal. O efeito desses agentes parece decorrer da ação negativa sobre os fatores defensivos da mucosa gastroduodenal.

Outro fator ambiental é o *Helicobacter pylori*. Há fortes evidências que a bactéria seja o fator causal mais importante na úlcera péptica. Mais de 90% dos adultos com úlcera duodenal e 70% a 90% daqueles com úlcera gástrica são infectados¹⁸. Quando são excluídos os casos com úlcera relacionados a drogas antiinflamatórias, o *H. pylori* é detectado em quase todos os ulcerosos. Cinquenta e cinco a 100% das crianças com úlcera duodenal e cerca de 40% daquelas com úlcera gástrica são infectadas^{8,19-21}. Das 76 crianças com úlcera duodenal por nós investigadas 69 tinham úlcera duodenal primária e, dentre elas, 83% e 91%, respectivamente, eram *H. pylori* positivas. Esses achados demonstram ser a bactéria o fator mais freqüente dentre os descritos na etiopatogenia da úlcera duodenal. Mas, a evidência definitiva da sua participação como fator etiológico é que o tratamento com antimicrobianos altera substancialmente a evolução da doença, com taxas de recidiva da lesão ulcerada duodenal caindo para próximo de zero naqueles em que o microorganismo foi erradicado^{19,20,22}. Entretanto, o *H. pylori* parece não ter participação essencial na patogênese da úlcera gástrica da criança, com taxas de infecção similares àquela dos não ulcerosos. É possível que a relação seja menos consistente porque a maioria das úlceras gástricas seja associada a outras causas específicas.

Estima-se que cerca de 50% da população mundial seja infectada pelo *H. pylori*. Entretanto, apenas 10% dos adultos infectados têm úlcera péptica e apenas um pequeno percentual de indivíduos desenvolverão adenocarcinoma ou linfoma MALT (tecido linfóide associado à mucosa) gástricos, doenças também relacionadas à bactéria. Provavelmente a interação de fatores bacterianos, do hospedeiro e outros fatores ambientais contribua para o desenvolvi-

mento das diversas patologias associadas à infecção. Os ulcerosos duodenais são mais freqüentemente infectados por cepas portadoras dos gens *vacA S1* e *cagA*, que os infectados não ulcerosos^{23,24}. Essas cepas são associadas com maior grau de inflamação gástrica. Algumas alterações fisiológicas do ulcerooso duodenal podem ser secundárias à infecção. Crianças colonizadas pelo *H. pylori* têm maiores níveis séricos de gastrina e de pepsinogênio I e maiores níveis do conteúdo de gastrina da mucosa antral que as não infectadas, níveis esses que diminuem após a erradicação^{25,26}. A infecção pelo *H. pylori* também se acompanha de maior nível de ácido no duodeno, decorrente da maior produção de ácido pelo estômago e menor produção de bicarbonato pelo duodeno, que é revertido com a erradicação. A maior acidez duodenal predispõe à metaplasia gástrica no duodeno. A hipótese é que a bactéria, antes restrita ao estômago, colonizará as áreas de metaplasia gástrica no duodeno, e, como resultado, ocorrerá duodenite crônica que facilita a retrodifusão de íons hidrogênio e subsequentemente a formação de ulceração.

O predomínio no sexo masculino na úlcera péptica não pode, entretanto, ser explicado pela infecção pelo *H. pylori*. A bactéria é igualmente distribuída entre os sexos²⁷.

Quadro clínico

A sintomatologia da úlcera péptica varia com o tipo, se primária ou secundária, e com a idade.

Úlcera péptica secundária

As úlceras secundárias têm um curso clínico geralmente agudo, manifestando-se habitualmente por hemorragia digestiva alta, que pode acompanhar-se de dor abdominal incomum, difusa ou localizada no andar superior do abdome e por vômitos não sangüíneos^{1,3}. A gravidade e o prognóstico dependem da doença de base e da profundidade e da extensão das lesões. Quanto mais extensas e profundas mais volumoso é o sangramento e maior a possibilidade de perfuração, eventos que determinam a maior taxa de mortalidade e a necessidade de intervenção cirúrgica. Em caso de cura não recidivam, desde que cessado o fator desencadeante.

Úlcera péptica primária

A úlcera péptica primária se acompanha de substancial morbidade, mas, na era dos inibidores de secreção ácida não se observa, geralmente, mortalidade na faixa pediátrica^{1-5,7}. Habitualmente o curso clínico é crônico com períodos sintomáticos, de horas a dias, intercalados por períodos de acalmia, com duração de dias a meses. As principais manifestações clínicas são dor abdominal, hemorragia digestiva alta, expressa como hematêmese e/ou melena, e vômito. A hemorragia nesses casos é mais comumente de menor monta que na úlcera secundária e, na grande maioria dos casos, não requer cirurgia.

Na úlcera gástrica primária vômito é o sintoma mais freqüente, mas tanto vômito como dor abdominal e hematêmese e/ou melena podem ser o sintoma de apresentação. O vômito é pós-prandial ou não, e pode associar-se à dor ou sangramento. A dor abdominal pode localizar-se no abdome superior, ser periumbilical ou mais raramente difusa. Quanto ao tipo é mais comumente incomum, podendo ser também em cólica ou queimação e mais comumente incomum. Na maioria das vezes, a dor não tem relação com a alimentação e pode ocorrer a qualquer hora do dia ou da noite. A provável razão para os sintomas da úlcera péptica gástrica primária serem tão inespecíficos é o fato dela acometer principalmente crianças menores de seis anos, que têm dificuldade de expressar as suas queixas.

Nos pacientes com úlcera duodenal primária menores de sete anos a manifestação clínica é semelhante à daqueles com úlcera gástrica, sendo observados dor abdominal, vômito e sangramento em percentuais iguais. Entre os maiores de sete anos, o principal sintoma é a dor abdominal, que se associa em percentual significativo de casos a vômito e hemorragia. Algumas vezes, entretanto, esses podem ser a única manifestação. Os vômitos podem muitas vezes melhorar a sintomatologia dolorosa. A caracterização da dor abdominal é habitualmente de fraca a moderada intensidade, levando à suspeição de úlcera perfurada quando o quadro doloroso for muito intenso. Nesses casos, haverá também sinais de peritonismo e distensão abdominal. Na faixa etária de sete a doze anos, a dor é de localização epigástrica em dois terços das crianças e periumbilical no hipocôndrio direito e esquerdo ou flanco direito no restante dos casos. Em apenas um terço dos pacientes ela é em queimação, podendo ser também em cólica, fixada, roedora, dor de fome ou incomum. Nesta faixa etária dois terços dos pacientes relatam melhora da dor com a alimentação e dor que os desperta à noite. Nos maiores de 12 anos, a dor é quase sempre epigástrica, sendo indiferentemente em queimação ou com outras características, a maioria melhorando com a alimentação e, em metade dos casos, apresentando-se também à noite.

Outros sintomas associados são náusea, azia, pirose, pntalismo, empachamento, distensão abdominal, meteorismo, eructação e emagrecimento. Raras vezes, a apresentação clínica pode ser anemia ferropriva, decorrente de sangramento oculto nas fezes.

Perfuração e obstrução, após o advento dos inibidores da secreção ácida, tornaram-se eventos raros. São hoje praticamente as únicas indicações de tratamento cirúrgico, pois a intratabilidade de sintomas e hemorragias incontroláveis não fazem mais parte do espectro clínico da úlcera péptica primária^{1-3,5}.

A dor abdominal funcional recorrente, tão freqüente em pediatria, pode apresentar características semelhantes aquela das crianças com úlcera péptica. Um trabalho investigou 160 pacientes de 6 a 15 anos de idade, que foram submetidos à endoscopia digestiva alta, por suspeita de úlcera

péptica. Os autores analisaram os sinais e sintomas dos pacientes com e sem ulceração e constataram que a presença de dor epigástrica, dor relacionada à alimentação, vômito, hematêmese e/ou melena e história familiar positiva para úlcera péptica é o que diferencia as crianças com úlcera péptica²⁸. A presença de dor noturna apresentou alta especificidade, mas baixa sensibilidade, e o sexo não foi analisado neste trabalho.

Recidiva, após a cura, não é observada normalmente nas crianças com úlcera gástrica. Já nas com úlcera duodenal^{1,20}, a taxa anual estimada é de 56%^{1,20}.

Diagnóstico

Diagnóstico da lesão ulcerada

A endoscopia é sem dúvida o método de escolha para o diagnóstico da úlcera péptica primária. Ela permite a caracterização da lesão, se cicatrizada ou em atividade, a presença de sangramento e a utilização de técnicas endoscópicas no controle de hemorragias vultosas, além da coleta de biópsias para o diagnóstico do *H. pylori* e estudo histopatológico. Normalmente, nas crianças que evoluem de forma assintomática não é necessária a repetição da endoscopia para a comprovação de cicatrização após o tratamento, à exceção de casos especiais como úlceras primárias gigantes, muito profundas, recidivantes, aquelas que perfuraram ou se acompanharam de hemorragia importante. Nessas situações, é necessária a confirmação não só da cura endoscópica, como também da erradicação do *H. pylori*, antes que seja suspensa a medicação antissecreatória. Nos pacientes que apresentem condições subjacentes que justifiquem o diagnóstico de úlcera secundária, nem sempre é necessária a realização de endoscopia, a não ser em casos duvidosos, os que necessitam de terapêutica endoscópica para controle de hemorragia e/ou na repetição dos sintomas quando da ausência dos potenciais fatores ulcerogênicos.

Na criança o Rx contrastado apresenta alto risco de diagnóstico falso-positivo e falso-negativo.

Diagnóstico de tipos específicos de ulceração e de complicações

Frente a um paciente com ulcerações múltiplas ou de locais atípicos ou, ainda, úlceras de pacientes não infectados pelo *H. pylori* e refratárias ao tratamento com inibidores de bomba de prótons, deve-se afastar a possibilidade de síndrome de Zollinger-Ellison, através da dosagem de gastrina sérica.

Na suspeita de perfuração, o Rx simples do abdome demonstrará ar livre no peritônio.

*Diagnóstico da infecção pelo *H. pylori**

Há vários métodos, invasivos ou não, para a detecção da infecção. Os testes invasivos abrangem o teste da urease, a cultura, a histologia e a reação de cadeia de polimerase

(PCR), que são realizados em fragmentos de biópsias gástricas colhidos através da endoscopia. A cultura é o padrão ouro e possibilita a tipagem das cepas e a realização de antibiograma. É, entretanto, dispendiosa e disponível apenas nos centros de pesquisa. Sua sensibilidade varia com o meio de cultura utilizado, e a experiência de cada laboratório com um determinado meio²⁹. O teste da urease é baseado na potente atividade ureásica da bactéria. Ele utiliza, como substrato, ágar, uréia e vermelho fenol (indicador de pH). Caso o fragmento de biópsia, imerso no meio, contenha o microorganismo, haverá hidrólise da uréia em amônia e dióxido de carbono, com aumento do pH e conseqüente mudança da cor amarelada do ágar para rosa, dentro de no máximo 24 horas. O teste da urease tem alta sensibilidade e especificidade²⁹ e é o mais amplamente usado no âmbito da endoscopia. A pesquisa histológica pode ser realizada com várias colorações e tem boa acurácia diagnóstica, que dependerá da experiência do laboratório com uma determinada coloração²⁹. Ela permite além da pesquisa da bactéria o estudo histopatológico.

A PCR pode ser realizada em material de biópsia gástrica, no suco gástrico, saliva e fezes para a detecção direta da bactéria, mas é cara e não utilizada na prática clínica.

Os principais métodos não invasivos são a sorologia e o teste respiratório com a uréia marcada pelo carbono (13C ou 14C).

Os testes sorológicos, disponíveis comercialmente, embora apresentem excelente acurácia no diagnóstico da infecção nos pacientes maiores de 12 anos, não têm a necessária sensibilidade e especificidade em crianças menores de 12 anos³⁰. A sorologia é a técnica mais empregada nos estudos epidemiológicos, mas não é indicada para o diagnóstico da infecção em um paciente individual, nem antes nem após tratamento antimicrobiano. A redução dos níveis de anticorpos se faz muito lentamente, após a erradicação da bactéria, podendo persistirem por mais de um ano.

O teste respiratório com uréia marcada com 13C ou 14C baseia-se no mesmo princípio do teste da urease. Em crianças utiliza-se apenas o 13C, por ser não radiotivo. São colhidas amostras de ar expirado antes e após 30 minutos da ingestão da uréia marcada e determina-se a diferença na excreção de CO₂ nas duas amostras. O *cut-off* a ser considerado como positivo dependerá do espectômetro usado. Para o espectômetro de luz infravermelha o delta considerado como positivo é maior que 4 por mil. O teste respiratório é altamente específico e sensível e o de escolha para o controle da erradicação³¹. Qualquer que seja o teste a ser feito com este propósito, à exceção da sorologia, deve ser realizado com um intervalo de no mínimo quatro semanas após o tratamento antimicrobiano.

Tratamento

Como a úlcera péptica gastroduodenal é muito menos prevalente na criança que no adulto, os estudos de tratamen-

to da doença são escassos e em geral não controlados, o que deve ser levado em conta na interpretação dos seus resultados. O objetivo do tratamento é aliviar os sintomas, cicatrizar a lesão e prevenir as recidivas. Os dois primeiros são facilmente alcançáveis com medicação antissecretora e neutralizante de ácido. Entretanto, a prevenção das recidivas de úlcera duodenal tem sido atingida, com sucesso, apenas com a erradicação do *H. pylori* nos indivíduos infectados. A taxa de recidiva da úlcera duodenal cai para 0%^{19,22} a 12,5%²⁰ nos que se mantêm *H. pylori* negativos a longo prazo. É importante lembrar que há um percentual substancial de recidiva/recrudescência da infecção em crianças, que pode se acompanhar de reativação da doença ulcerosa.

Antagonistas dos receptores H_2 da histamina (ARH2)

Os ARH2 têm boa eficácia na cura da úlcera péptica. A cimetidina, via oral, na dose de 20 a 30mg/kg/dia, em duas tomadas, cura a lesão em 80% a 90% do casos, em oito semanas³²⁻³⁴. A ranitidina, via oral, na dose de 5 a 10mg/kg/dia, em duas tomadas, alcança, em oito semanas, 80% a 100% de cicatrização^{4,33}. Na prática diária essas drogas são usadas em uma (à noite) ou duas doses diárias (manhã e noite), por um período médio de oito semanas, quando não associadas ao tratamento antimicrobiano. Poucos dados são disponíveis sobre a famotidina e a nizatidina, mas podem ser usadas, via oral, nas doses de 1 a 2mg/kg/dia e 5 a 10mg/kg/dia, respectivamente³³. Nos casos em que for necessário o tratamento de manutenção, após a cura da ulceração como na úlcera recidivante, usa-se a metade da dose à noite, por período prolongado.

Inibidores da bomba de prótons (IBP)

Os IBP são ligeiramente mais eficazes que os ARH2 na cura da úlcera péptica, não complicada, da criança. Devido ao seu alto custo devem ser reservados para os casos refratários aos ARH2, úlceras gigantes, perfuração, hemorragia importante e na síndrome de Zollinger-Ellison. O omeprazol em dose única matinal de 0,5 a 0,7mg/kg/dia, por seis semanas, cura até 100% das úlceras refratárias aos ARH2³⁵. Os outros IBP, lansoprazol e pantoprazol, podem também ser usados em crianças, mas ainda não há relatos consistentes a seu respeito. As doses iniciais a serem usadas são de 30 e 40 mg/1,73 m² de superfície corporal para o lansoprazol e pantoprazol, respectivamente. Os IBP são administrados em dose única matinal, 30 minutos antes da primeira refeição do dia, de preferência com a cápsula intacta. Para crianças que não conseguem deglutir cápsulas estas podem ser abertas e os grânulos ingeridos em meio ácido (iogurte, sucos cítricos).

Antiácidos

Os antiácidos são tão eficazes quanto a cimetidina na cura da úlcera duodenal da criança, quando usados em altas doses². Entretanto, não há uma definição da dose adequada para a faixa pediátrica. Costuma-se usar 5 a 10ml por dose, das formulações mais potentes, dependendo da idade. São

usados em quatro tomadas diárias, uma hora após as três principais refeições e ao deitar. O grande número de doses e o sabor desagradável, além dos efeitos colaterais (diarréia ou constipação), dificultam a aderência ao tratamento, o que os torna drogas praticamente fora do uso rotineiro.

Tratamento da infecção pelo *H. pylori*

Em 1997, durante o encontro do European *Helicobacter pylori* Study Group, em Portugal, definiu-se pelo tratamento da bactéria em toda criança infectada com úlcera péptica, independentemente se em atividade ou cicatrizada. Como a maioria dos esquemas antimicrobianos se associa à efeitos colaterais, caso o paciente esteja muito sintomático é preferível prescrever primeiro um inibidor de secreção ácida e iniciar os antimicrobianos tão logo haja melhora clínica, o que ocorre em média em sete dias com os ARH2 e em três dias com os IBP.

Ainda não há um esquema terapêutico ideal, mas a recomendação é que sejam usados apenas aqueles que atinjam taxas maiores que 80% de erradicação. Parece necessária, para o sucesso terapêutico, a inclusão de uma droga com secreção salivar e/ou gástrica (metronidazol, claritromicina) associada a drogas de ação luminal (bismuto, amoxicilina, tetraciclina, furazolidona, claritromicina). O percentual de cepas resistentes ao metronidazol e claritromicina determina o sucesso de um determinado tratamento. Como a sensibilidade microbiana varia com a localidade, raça e uso prévio desses medicamentos, a eficácia de um esquema terapêutico em uma população não permite a generalização dos resultados. O ideal seria basear o tratamento em estudos de sensibilidade ou pelo menos no conhecimento dos índices de resistência do microorganismo na comunidade, o que no momento é impossível na maioria dos centros brasileiros. Em Belo Horizonte, o percentual de cepas de *H. pylori*, isoladas de crianças atendidas no Hospital das Clínicas da UFMG, resistentes ao metronidazol e claritromicina está em torno de 40% e 5%, respectivamente (dados não publicados). Temos de ter em mente que, com o aumento da utilização da claritromicina, poderá ocorrer um maior percentual de cepas resistentes à essa droga. Outra questão a ser considerada é que a atividade *in vitro* não corresponde, necessariamente, à atividade *in vivo*.

Os esquemas mais usados hoje em crianças constam da associação de três drogas: um IBP com dois antimicrobianos (claritromicina associada à amoxicilina ou metronidazol) ou bismuto com dois antimicrobianos (metronidazol associado à amoxicilina ou claritromicina).

A associação de omeprazol (0,7-1,2mg/kg/dia, max. 40mg/dia, u.i.d. ou b.i.d.) com claritromicina (15mg-30/kg/dia, max. 1000mg/dia, b.i.d.) mais amoxicilina (60mg/kg/dia, max. 2000mg/dia, b.i.d.) ou metronidazol (20-30mg/kg/dia, max. 1000mg/dia, b.i.d.), usada por duas semanas, proporcionou taxas de erradicação de mais de 90% das crianças do Canadá e Japão^{36,37}. Quando da associação com a amoxicilina, a claritromicina deve ser usada na dose

de 30mg/kg/dia e, quando associada ao metronidazol, pode ser usada na dose de 15mg/kg/dia max. de 500mg/dia.

O uso do bismuto (480mg/1,73 m² de superfície corporal/dia, q.i.d.) associado ao metronidazol (20 a 40 mg/kg/dia, max. 1000mg/dia, t.i.d. ou q.i.d.) e amoxicilina (20 a 40mg/kg/dia, max. 1000mg/dia, q.i.d.) ou claritromicina (15mg/kg/dia, max. 500mg/dia, b.i.d.) tem atingido, em uma ou duas semanas, taxas de erradicação de 96% em crianças de Taiwan e Irlanda^{20,38}. O esquema com bismuto se acompanhou de maior percentual de efeitos colaterais, que o esquema anterior, mas na maioria das vezes não impediu a continuidade do tratamento.

Em Belo Horizonte usamos inicialmente amoxicilina (50mg/kg/dia, max. de 1500mg/dia), metronidazol (20-30mg/kg/dia, max. de 750mg/dia) e furazolidona (6-8mg/kg/dia, max. de 300mg/dia), em três doses diárias por uma semana, com erradicação de 84% nos pacientes com um primeiro curso antimicrobiano²². O percentual de efeitos colaterais foi significativo, mas, na maioria das vezes, não motivou a suspensão da medicação, e a associação com um IBP pode diminuir a sua ocorrência. Embora tenha sido relatado, em adultos, que a associação de um IBP a um esquema antimicrobiano aumente o percentual de erradicação nós não observamos tal resultado, quando associamos omeprazol ao esquema descrito acima. Isso pode ter ocorrido devido ao pequeno número de casos em que o IBP foi usado. Nos casos não erradicados ou em que ocorreu recidiva da infecção, usamos uma associação de IBP (omeprazol 1,2mg/kg/dia, max. 40mg/dia, b.i.d.), bismuto (7 a 8mg/kg/dia, max. 480mg/dia, q.i.d.), tetraciclina (50mg/kg/dia, max. de 2g/dia, q.i.d.) e furazolidona (6-8mg/kg/dia, max. 300mg/dia, t.i.d.), por uma a duas semanas, com sucesso na maioria dos casos. Convém lembrar que tetraciclina só deve ser usada em crianças maiores de oito anos. O esquema com bismuto mais dois outros antimicrobianos tem sido recomendado para adultos como tratamento de segunda linha, devendo ser usada por 14 dias. O tempo de tratamento pode ser reduzido para 7 dias quando usado em associação com um IBP. Nos países do primeiro mundo, onde não há furazolidona, ela é substituída pelo metronidazol⁴⁰.

Amoxicilina (50mg/kg/dia) e tinidazol (20mg/kg/dia), em duas doses diárias, por duas semanas erradicou a bactéria em 81% das crianças italianas³⁹. Entretanto, esse esquema não tem sido testado em outros países.

Sem considerarmos o custo financeiro, o esquema com um IBP (1-1,2mg/kg/dia, max. 40mg/dia, b.i.d.) associado à claritromicina (30mg/kg/dia, max. 1000mg/dia, b.i.d.) e amoxicilina (50mg/kg/dia, max. 2000mg/dia, b.i.d.), por uma ou duas semanas, talvez seja o tratamento de primeira linha, no momento, para a criança brasileira, devido ao alto percentual de cepas resistentes ao metronidazol no nosso meio. A amoxicilina pode ser substituída pela furazolidona, mas não temos ainda conhecimento das taxas de erradicação com o uso de IBP associado a claritromicina e furazolidona em crianças.

Como tratamentos de segunda linha podem ser usados quaisquer dos esquemas abaixo:

- amoxicilina + metronidazol + furazolidona, de preferência associado ao IBP por 7 a 14 dias;
- IBP + claritromicina + furazolidona, por 7 a 14 dias;
- IBP + claritromicina + metronidazol, por 7 a 14 dias;
- bismuto + tetraciclina (ou claritromicina) + furazolidona (ou metronidazol), por 14 dias;
- IBP + bismuto + tetraciclina (ou claritromicina) + furazolidona (ou metronidazol), por 7 a 14 dias.

Não há, ainda, uma proposta para retratamento de crianças em caso de não erradicação. Baseando-se nos estudos de adulto é recomendado um esquema de IBP mais três antimicrobianos, de preferência bismuto, tetraciclina e metronidazol, que no nosso meio pode ser substituído pela furazolidona, por 7 a 14 dias. Outra opção seria um esquema tríplice com um IBP mais dois antimicrobianos, excetuando-se o bismuto, não se repetindo claritromicina e/ou metronidazol caso tenham sido usados no primeiro tratamento. Quando dois cursos terapêuticos falharam na erradicação da infecção o ideal é a realização de cultura com antibiograma para a definição do próximo tratamento.

Apesar da erradicação do *H. pylori* curar a lesão ulcerada, é recomendável, nos pacientes com úlcera em atividade, complementar o tratamento antimicrobiano com o tratamento tradicional com os inibidores da secreção ácida, pois é impossível saber previamente quais pacientes permanecerão infectados. Temos feito isso por mais quatro semanas, caso o paciente esteja assintomático.

Referência bibliográfica

1. Drumm B, Rhoads JM, Stringer DA, Sherman PM, Ellis LE, Durie PR. Peptic ulcer disease in children: etiology, clinical findings, and clinical course. *Pediatrics* 1988; 82: 410-4.
2. Chiang BL, Chang MH, Lin MI, Hsu JY, Wang CY, Wang TH. Chronic duodenal ulcer in children: clinical observation and response to treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8: 161-5.
3. Murphy MS, Eastham EJ, Jimenez M, Nelson R, Jackson RH. Duodenal ulceration: review of 110 cases. *Arch Dis Child* 1987; 62: 554-8.
4. Oderda G, Altare F, Dell'Olio D, Ansaldo N. Prognostic value of pepsinogen I in children with peptic ulcer. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7: 645-50.
5. Tsang TM, Saing H, Yeung CK. Peptic ulcer in children. *J Pediatr Surg* 1990;25: 744-8.
6. Zollinger RM, Ellison EH. Primary peptic ulcerations of jejunum associated with islet cell tumours of the pancreas. *Ann Surg* 1995; 142: 709-13.
7. Kato S, Saito Y, Harada Y, Kobayashi M. Locations of peptic ulcer in children. *Gastroenterol Jpn* 1989; 24: 476-80.
8. Carvalho AST, Queiroz DMM, Mendes EN, Rocha GA, Fulgêncio SHJ, Nogueira AMMF et al. *Helicobacter pylori* infection in a large series of children with peptic ulcer: a prospective study. *Gut* 1997; 41 Suppl 1: A68.

9. Flemstrom G, Turnberg LA. Gastrointestinal defenses mechanisms. *Clin Gastroenterol* 1984; 13: 327-54.
10. Bahari HMM, Ross IN, Turnberg LA. Demonstration of pH gradient across the mucus layer on the surface of gastric mucosa in vitro. *Gut* 1982; 23: 513-16.
11. Rotter JJ. Genetic aspects of ulcer disease. *Comp Ther* 1981; 7: 716-25.
12. Kimura M, Uemura N, Sumii K, Inbe A, Yoshihara M, Haruma K. Characteristics of teen-age patients with juvenile duodenal ulcer. *Scand J Pediatr* 1993; 28: 25-30.
13. Tam PKH. Serum pepsinogen I in childhood duodenal ulcer. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6: 904-7.
14. Lam SK. Pathogenesis and pathophysiology of duodenal ulcer. *Clin Gastroenterol* 1984; 13: 447-72.
15. Tam PKH. Pathophysiology of childhood duodenal ulcer. *Gut* 1987; 28: A1357.
16. Nagita A, Amemoto K, Yoden A, Aoki S, Sakaguchi M, Ashida K et al. Diurnal variation in intragastric pH in children with and without peptic ulcer. *Pediatr Res* 1996; 40: 528-32.
17. Alexander-Williams J, Wolverson RL. Pathogenesis and pathophysiology of gastric ulcer. *Clin Gastroenterol* 1984; 13: 601-19.
18. Tytgat GNJ, Lee A, Graham DJ, Dixon MF, Rokkas T. The role of infection agents in peptic ulcer disease. *Gastroenterol Int* 1993; 6: 76-89.
19. Goggin N, Rowland M, Imrie C, Walsh D, Clyne M, Drumm B. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the natural history of duodenal ulcer disease. *Arch Dis Child* 1998; 79: 502-5.
20. Huang FC, Chang MH, Hsu HY, Lee PI, Shun CT. Long-term follow-up of ulcer in children after eradication of *Helicobacter pylori*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 76-80.
21. Oderda G, Vaira D, Holton J, Ainley C, Altare F, Boero M et al. *Helicobacter pylori* in children with peptic ulcer and their families. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 572-6.
22. Carvalho AST, Queiroz DMM, Mendes EN, Rocha GA, Nogueira AMMF, Cabral A et al. Triple antimicrobial therapy plus H2 receptor antagonist or omeprazole in the eradication of *Helicobacter pylori* in children with duodenal ulcer. *Gut* 1998; 43 Suppl 2: A74.
23. Queiroz DMM, Mendes EN, Carvalho AST, Rocha GA, Oliveira AMR, Soares TF et al. Factors associated with *Helicobacter pylori* infection by a cagA-positive strain in children. *J Inf Dis* 2000; 181:626-30.
24. Rocha GA, Mendes EN, Gusmão VR, Queiroz DMM, Nogueira AMMF, Magalhães PP et al. VacA genotypes in *Helicobacter pylori* strains isolated from children. *Gut* 1998; 43 Suppl 2:A72.
25. Oderda G, Vaira D, Dell'Olio D, Holton J, Forni M, Altari F et al. Serum pepsinogen I and gastrin concentrations in children positive for *Helicobacter pylori*. *J Clin Pathol* 1990; 43: 762-5.
26. Queiroz DMM, Moura SB, Mendes EN, Rocha GA, Barbosa AJA, Carvalho AST. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on G-cell and D-cell density in children. *Lancet* 1994; 343:1191-3.
27. Carvalho AST. Contribuição ao conhecimento da infecção pelo *Helicobacter pylori* em pediatria (dissertação). Belo Horizonte (mestrado): UFMG; 1990.
28. Tomomasa T, Hsu JY, Shigeta M, Itoh K, Ohyama H, Terashima Net al. Statistical analysis of symptoms and signs in pediatric patients with peptic ulcer. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 5: 711-5.
29. Carvalho AST, Queiroz DMM, Mendes EN, Rocha GA, Penna FJ. Diagnosis and distribution of *Helicobacter pylori* in the gastric mucosa of symptomatic children. *Brazilian J Med Biol Res* 1991; 24: 163-6.
30. Oliveira AMR, Rocha GA, Queiroz DMM, Mendes EN, Carvalho AST, Ferrari TCA et al. Evaluation of enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children from different age groups with and without duodenal ulcer. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 157-61.
31. Cadranel S, Corvaglia L, Bontems P, Glupczynski Y, Riet AV, Keppens E. Detection of *Helicobacter pylori* infection in children with a standardized and simplified 13C-urea breath test. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 275-80.
32. Kato S, Ozawa A, Shibuya H, Ohtake M, Nakagawa H. Efficacy of twice-daily cimetidine in pediatric peptic ulcer. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18:288-93.
33. Kelly DA. Do H2 receptor antagonists have a therapeutic role in childhood? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19: 270-6.
34. Tam PKH, Saing h. The use of H2-receptor antagonist in the treatment of peptic ulcer disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8:41-6.
35. Kato S, Ebina K, Fuji K, Chiba H, Nakagawa H. Effect of omeprazole in the treatment of refractory acid-related diseases in childhood: endoscopic healing and twenty-four-hour intragastric acidity. *J Pediatr* 1996; 128:415-21.
36. Dohil R, Israel DM, Hassal E. Effective 2-wk therapy for *Helicobacter pylori* disease in children. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 244-7.
37. Kato S, Takeyama J, Ebina K, Naganumaj. Omeprazole-based dual and triple regimens for *Helicobacter pylori* eradication in children. *Pediatrics* 1997; 100: E 31-5.
38. Walsh D, Goggin N, Rowland M, Durnin M, Moriarty S, Drumm B. One week treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Arch Dis Child* 1997; 76:352-5.
39. Oderda G, Lerro P, Caristo P, Ansaldi N. Amoxicillin plus tinidazole for one or two weeks vs. placebo in childhood *Helicobacter pylori* gastritis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:1384.
40. Hunt R, Thomson ABR. Canadian *Helicobacter pylori* conference. *Can J Gastroenterol* 1998; 12: 31-41.

Endereço para correspondência:

Dra. Anfrisina S.T. de Carvalho

Rua Alvarenga Peixoto 444/301 - Lourdes

Belo Horizonte - MG - CEP 30180-120

Fone: (31) 291.8225 - Fax: (31) 297.0926