

ESTUDO PROSPECTIVO DA EVOLUÇÃO DA DOENÇA ULCEROSA DUODENAL. ANÁLISE DE FACTORES DE PROGNÓSTICO

SOUSA GUERREIRO, BEATRIZ NEVES, SHEE VA, MOURA PIRES, ANTÓNIO GOUVEIA, MÁRIO QUINA

Serviço Universitário de Medicina III. Faculdade de Ciências Médicas/Hospital de Pulido Valente. Departamento de Biomatemática. Faculdade de Ciências Médicas. Departamento de Biomatemática. Faculdade de Medicina de Lisboa.

RESUMO

Efectuámos o estudo prospectivo de uma população de 154 doentes com doença ulcerosa duodenal, o qual foi dividido em duas fases: Na primeira, fase de cicatrização, os doentes, após prévia randomização e em ensaio aberto, foram medicados com antagonistas dos receptores H2 (ARH2 — ranitidina 300 mg ou famotidina 40 mg) em dose única nocturna. Verificámos em controlos endoscópicos às quatro e doze semanas, cicatrização da lesão ulcerada respectivamente em 70 e 90% dos casos, sem diferenças significativas nas taxas de cicatrização obtidas pelos dois fármacos. Os 16 doentes com lesões não cicatrizadas após 12 semanas de terapêutica foram considerados com *doença ulcerosa duodenal refractária*. Em 11, efectuámos controlo endoscópico após 12 semanas de terapêutica adicional com dose dupla de ARH2 ou sucralfate (4 gr/dia). Verificámos cicatrização em cerca de metade destes doentes, pelo que a taxa cumulativa de cicatrização aos seis meses foi 96,4%. Os 5 doentes cujas lesões persistiram ao fim de seis meses, cicatrizaram com omeprazole, na dose única de 40 mg/dia, durante as primeiras 4 semanas desta terapêutica. Na segunda fase (pós-cicatrização), controlámos durante um período máximo de doze meses, os 137 doentes em que a lesão ulcerada cicatrizou até ao 3.º mês de terapêutica. De acordo com randomização prévia, foram ou não submetidos a terapêutica de manutenção (ranitidina 150 mg ou famotidina 20 mg/dia). Os doentes não submetidos a terapêutica de manutenção apresentaram uma incidência de recidivas significativamente mais elevada ($p < 0.001$). Estas foram também mais precoces ($p < 0.01$) e mais frequentemente sintomáticas ($p < 0.05$). Estudámos diversas características clínicas, laboratoriais e psicossociais que pudessem prognosticar a velocidade de cicatrização. Encontrámos apenas associação significativa entre o tipo clínico psicossomático *instável* e a dificuldade de cicatrização da lesão ulcerada nos primeiros três meses. Quanto à eventual influência destas características no carácter recidivante da doença, só a cicatrização lenta (ao 3.º mês) ou tardia (6.º mês) se associou significativamente ao aparecimento de recidivas. Nenhuma das restantes características estudadas se revelou importante como factor de interesse prognóstico na velocidade de cicatrização e no carácter recidivante da doença. Os nossos resultados indicam que, apesar da análise de múltiplos parâmetros, é escasso o número de características com eventual valor prognóstico.

SUMMARY

Duodenal ulcer disease: A prospective clinical trial. Analysis of prognostic factors

We conducted a prospective clinical trial of 154 patients with duodenal ulcer disease, which was divided in two different steps: healing phase and post-healing phase. In the first phase, the patients were randomly assigned to treatment with H2 blockers (Ranitidine 300 mg or Famotidine 40 mg), in a single bedtime dose. Endoscopy was performed after 4 and 12 weeks of treatment and the healing rate was 70% and 90%. There were no significant differences between the two drugs. After 12 weeks of treatment there were sixteen patients with non-healed duodenal ulcer, considered as refractory duodenal ulcer disease, in which we started therapy with a double dose of H2 receptor antagonists or sucralfate (4 gr/day). Endoscopic follow-up after 12 weeks of this regimen revealed ulcer healing in about half of them; the commulative healing rate in 6 months was 96,4%. Persistent lesions after 6 months of follow-up were found in 5 patients. Omeprazole 40 mg, single dose, was given and all of them were healed during the first 4 weeks of treatment. In the second phase, 137 patients healed during the first 3 months of treatment, were followed for 12 months and randomized in two groups: 61, with maintenance therapy — ranitidine 150 mg or famotidine 20 mg; 76, without treatment. In the patients without maintenance therapy, the recurrence rate was significantly higher ($p < 0,55$), than in the group with maintenance therapy. In this group several parameters were evaluated — clinical, biochemical and psychosocial — to try to identify some prognostic markers of healing, relapse. *Unstable* psychosomatic clinical type was found to be the only risk factor of *difficult* healing (at 3 months). Only late healing was significantly related to relapse during the 12 month follow-up period. None of the other characteristics had prognostic value, to predict the healing rate and the relapse incidence. Our results suggest that even with multiple parameters there are few with reliable prognostic value.

INTRODUÇÃO

Apesar do enorme esforço desenvolvido na investigação multidisciplinar da doença ulcerosa péptica, Wormsley afirmava em 1982: *we do not know what causes ulcers, why they*

develop, why they become chronic, why they heal or do not heal, or why they relapse.

Esta afirmação continua a manter actualidade, pelo que consideramos que a investigação da doença ulcerosa péptica, tanto básica como clínica, deve ser motivo de constante

aperfeiçoamento. Decidimos assim, com base no estudo de uma população de doentes com doença ulcerosa duodenal, seguida numa consulta hospitalar criada especificamente para o seu atendimento, efectuar um estudo prospectivo da evolução da doença ulcerosa duodenal, verificando a resposta terapêutica a antagonistas dos receptores H2 e tentando identificar factores com eventual interesse no prognóstico da doença a curto e médio prazo.

População Estudada — Estudámos 154 doentes observados sequencialmente na Consulta de Úlcera Péptica do Serviço Universitário de Medicina III (Hospitalar de Pulido Valente/Faculdade de Ciências Médicas), após diagnóstico endoscópico de lesão ulcerada bulbar. Não efectuaram endoscopia unicamente os doentes enviados directamente à consulta, após cirurgia de urgência realizada por complicações da doença ulcerosa duodenal (perfuração).

Todos os doentes analisados tomaram parte, posteriormente, num estudo prospectivo da evolução da doença, pelo que utilizámos os seguintes critérios de admissão: Existência de lesão ulcerada de localização bulbar com maior diâmetro, entre 3 e 25 mm; Ausência de associação com lesão ulcerada gástrica, incluindo a de localização pré-pilórica; Inexistência de terapêutica específica antiulcerosa nos trinta dias anteriores à data do diagnóstico; Ausência de hemorragia digestiva grave que justificasse a execução de transfusão sanguínea, de estenose pilórica e de cirurgia prévia gastroduodenal, com excepção da sutura simples da parede bulbar; Inexistência de patologia associada, obrigando a consumo regular de analgésicos e anti-inflamatórios; Idade superior a 18 anos; Ausência de gravidez; Acordo verbal do doente, autorizando a sua entrada no estudo prospectivo.

MATERIAL E MÉTODOS

Fases do estudo evolutivo: O estudo compreendeu para cada doente duas fases distintas: Fase I ou de cicatrização e Fase II ou de pós-cicatrização.

Fase I — período de tempo compreendido entre o diagnóstico endoscópico (ou cirúrgico) da lesão ulcerada bulbar e a sua eventual cicatrização até seis meses após o diagnóstico inicial. Durante este intervalo, os doentes foram submetidos a controlos endoscópicos, ao 1.º, 3.º e 6.º mês, na ausência de cicatrização em endoscopia prévia.

O estudo foi suspenso, isto é, os doentes não passaram à fase seguinte sempre que não verificámos cicatrização até ao limite de seis meses após o diagnóstico inicial da lesão ulcerada bulbar.

Fase II — período de doze meses, imediatamente após a confirmação endoscópica da cicatrização da lesão ulcerada bulbar. Durante este período, os doentes foram submetidos a controlos endoscópicos, ao 6.º e 12.º mês e no caso de recidiva clínica. A sua participação no estudo terminou precocemente, sempre que observámos, endoscopicamente, reactivação da lesão ulcerada bulbar.

Esquemas Terapêuticos: Fase I — Os doentes admitidos no estudo foram medicados com fármacos antagonistas dos receptores H2 (ARH2 — ranitidina ou famotidina), após prévia randomização. Exceptuaram-se 6 doentes (3,9%) que foram submetidos a intervenção cirúrgica (sutura simples) por perfuração e que previamente à entrada no protocolo já tinham sido medicados com ranitidina. Os fármacos foram administrados após o jantar, na dose única de 300 mg para a ranitidina e de 40 mg para a famotidina. No caso de nas doze semanas iniciais não termos observado cicatrização, os doentes era novamente randomizados e passávamos a administrar dose dupla de ARH2 em administração bi-diária ou sucralfate na dose de 4 g/dia, também duas vezes por dia, durante mais doze semanas. Quando não se observou cicatrização até ao fim das vinte e quatro semanas após o início da terapêu-

tica, propôs-se cirurgia electiva a todos os doentes. Administrámos o inibidor da bomba de protões, omeprazole, na dose única diária de 40 mg em jejum pelo prazo máximo de dois meses, sempre que o doente recusou a terapêutica cirúrgica ou quando, não existindo recusa à cirurgia, o doente se encontrava francamente sintomático.

Fase II — No início desta fase, todos os doentes foram randomizados para manter ou não a terapêutica com o fármaco da fase I, mas em dose de manutenção (ranitidina 150 mg ou famotidina 20 mg dose única, após o jantar).

Características Individuais — Durante as duas fases do estudo prospectivo — foram registadas diversas características, para estudar qual a sua importância, como eventuais indicadores da evolução da doença. Nas características psicossociais utilizamos metodologia previamente publicada¹⁻⁴.

Na fase I, definimos cicatrização, pelo desaparecimento da lesão ulcerada pré-existente ou aparecimento de cicatriz no local da anterior lesão. Considerámos cicatrização com *lesão mínima*, quando verificámos persistência no local da anterior lesão activa de inflamação residual com erosão punctiforme não mensurável. A cicatrização foi caracterizada como precoce, lenta ou tardia, consoante se verificou, respectivamente, no 1.º, 3.º ou 6.º meses após o início da terapêutica.

Na fase II, definimos recidiva como o reaparecimento endoscópico da lesão ulcerada activa. As recidivas foram classificadas como precoces ou tardias, consoante surgiram no período entre a ocorrência da cicatrização e a endoscopia dos 6 meses (inclusive), ou após este controlo até à endoscopia dos 12 meses.

No que respeita à metodologia estatística utilizada, as variáveis qualitativas foram tratadas preferencialmente pelo teste X² de Pearson; nos raros casos em que as condições de Cochran se não verificaram, utilizámos o teste exacto de Fisher. O nível de significância aceite foi de $p \leq 0.05$. Quanto às quantitativas, a comparação das médias de duas amostras independentes foi feita pelo teste t de Student.

RESULTADOS

Fase I (Cicatrização): Dos 154 doentes que iniciaram o estudo, 110 tinham úlcera cicatrizada após quatro semanas de terapêutica com ARH2. Não verificámos qualquer desistência durante este período. A percentagem global de cicatrização observada foi de 71,4%. Não registámos diferença estatisticamente significativa entre o grupo que foi tratado com ranitidina e o grupo a que administrámos famotidina. Dos 44 doentes não cicatrizados às 4 semanas, 37 foram controlados após mais de 8 semanas de terapêutica idêntica à anterior, completando o total de 12 semanas de tratamento.

O número total de doentes controlados até 3 meses após o início do estudo foi de 147. Confirmámos a cicatrização da lesão ulcerada em 131 (89,1%), e registámos 7 desistências entre o 1.º e o 3.º meses. Não verificámos diferença estatisticamente significativa entre os grupos que tomaram ranitidina ou famotidina. Os 16 doentes não cicatrizados até ao final do 3.º mês foram posteriormente controlados após mais 12 semanas de terapêutica (ARH2 ou sucralfate), durante este período desistiram 5 doentes. Nos restantes 11 doentes efectuámos endoscopia de controlo no final do 6.º mês. Observámos cicatrização em 6 casos, sendo igual o número de doentes cicatrizados após medicação com ARHS ou sucralfate. Nos 5 doentes não cicatrizados, 3 foram medicados com ARH2 e 2 com sucralfate. O número total de doentes controlados até ao final do 6.º mês após o início do estudo foi de 142 e verificámos cicatrização em 137, o que corresponde a uma percentagem cumulativa de cicatrização de 96,4%. Durante o período de cicatrização (fase I) ocorreram no total 12 desistências, isto é, 7,8% do total de casos estudados. Nos cinco doentes que não cicatrizaram no final

da fase I, efectuámos terapêutica com omeprazole, na dose única de 40 mg em jejum, e verificámos cicatrização da úlcera em todos, nas primeiras 4 semanas após o início deste tipo de tratamento.

Fase II (Pós-Cicatrização): Dos 137 doentes em que houve cicatrização das lesões até ao final do 6.º mês, 67 iniciaram terapêutica de manutenção. No entanto como seis doentes suspenderam, por deficiente compreensão da prescrição, o tratamento nas primeiras 4 semanas após a cicatrização da úlcera, foram posteriormente englobados no grupo sem medicação específica. Assim, durante esta fase, 61 doentes efectuaram terapêutica de manutenção enquanto 76 não foram sujeitos a qualquer medicação. Nos doze meses pós-cicatrização desistiram 22 doentes (16.1%). Dos 115 doentes que o concluíram, em 73 (63.5%), verificámos recidiva, da lesão ulcerada. No grupo de doentes que não efectuou terapêutica de manutenção, dos 76 inicialmente observados, 67 concluíram o estudo e verificámos em 53 (79.1%), recorrência da úlcera.

Nos 61 doentes que foram submetidos a terapêutica de manutenção, 48 doentes concluíram o estudo e detectámos recorrência da lesão ulcerada em 20 (41.7%). Durante o período de controlo de 12 meses após a cicatrização, verificámos uma diminuição com significado estatístico do número de recidivas nos doentes submetidos a terapêutica de manutenção relativamente ao grupo que não efectuou medicação específica antiulcerosa ($p < 0.001$).

Do total das 73 recidivas observadas, 53 ocorreram nos primeiros seis meses (72.6%). No grupo de doentes que efectuou terapêutica de manutenção, 10 de um total de 20 recidivas (50.0%), ocorreram precocemente, enquanto em igual período, ocorreram 43 de um total de 53 recidivas (81.1%), no grupo de doentes que não efectuou qualquer terapêutica. Verificámos, portanto, um predomínio significativo de recidivas precoces nos doentes não submetidos a terapêutica de manutenção ($p < 0.01$). Nos doentes submetidos a terapêutica de manutenção, o número de recidivas observadas após 6 e 12 meses de tratamento não variou significativamente com o tipo de ARH2 utilizado. Estudámos o quadro clínico de 72 das 73 recidivas, e registámos 30.6% de recidivas assintomáticas (22 doentes). Observámos um predomínio significativo deste tipo de recidivas na população que efectuou terapêutica de manutenção em comparação com a não medicada. Nos doentes submetidos a tratamento contínuo, 10 de 20 recidivas foram assintomáticas (50%), enquanto o mesmo

se observou em 12 de 52 doentes (23%) que não efectuaram medicação ($p < 0.05$).

As cinco recidivas hemorrágicas verificaram-se unicamente nos doentes que não efectuaram terapêutica de manutenção, o que corresponde a 9.4% do total de recidivas observado neste grupo. Durante o período de cicatrização, diversas características da população com doença ulcerosa duodenal, foram relacionadas com a ocorrência ou não de cicatrização, após 4 e 12 semanas de terapêutica (ranitidina ou famotidina).

Como as taxas de cicatrização obtidas com os dois fármacos não apresentaram diferenças com significado estatístico, os doentes foram analisados globalmente. Após 4 e 12 semanas de terapêutica não foi observada associação entre as características clínico-laboratoriais (Quadro 1) e endoscópicas (Quadro 2), e a ocorrência ou não de cicatrização.

Quanto às características psicossociais, só verificámos associação com significado estatístico entre o tipo clínico psicossomático — instável, e a dificuldade de cicatrização da lesão ulcerada nos primeiros três meses (Quadro 3).

No período pós-cicatrização foi igualmente analisada a eventual associação entre diversas características da população ulcerada e a ocorrência ou não de recidivas. No entanto, como alguns doentes efectuaram terapêutica de manutenção, enquanto outros não foram submetidos a qualquer medicação, a análise das características em estudo foi efectuada separadamente nas duas populações, por causa da redução significativa do número de recidivas pela terapêutica de manutenção. Os doentes do grupo submetido a medicação foram analisados globalmente, devido à eficácia semelhante da ranitidina e famotidina na prevenção de recidivas. Verificámos que a rapidez de cicatrização da lesão ulcerada bulbar foi a única característica que se associou significativamente com a ocorrência de recidivas durante os primeiros seis meses do período pós-cicatrização. A cicatrização lenta ou tardia associou-se a uma maior frequência de recidivas, em relação à cicatrização rápida ($p < 0.01$). Durante o período global de 12 meses de controlo pós cicatrização, continuámos a verificar associação significativa entre a rapidez de cicatrização e a ocorrência de recidivas ($p < 0.05$). Observámos igualmente que a idade dos doentes quando do início do estudo foi significativamente inferior na população que recidivou durante os 12 meses pós-cicatrização ($p = 0.01$), facto não observado durante os primeiros seis meses ($p = 0.17$). Nenhuma das restantes características estudadas revelou

QUADRO 1 — Características clínico-laboratoriais

	4 semanas		12 semanas	
	Cicat. (110 d)	Não Cicat. (44 d)	Cicat. (131 d)	Não Cicat. (16 d)
Sexo Masculino	71,7%	81,8%	74,8%	68,8%
Idade (anos) ¹	45,1 ± 15,8	43,9 ± 15,1	44,8 ± 15,4	44,2 ± 14,8
Dur. doença (anos) ¹	12,7 ± 11,8	10,9 ± 10,8	12,2 ± 11,4	11,6 ± 10,8
História familiar	36,1%	40,9%	36,4%	37,5%
1.º episódio	12,1%	15,9%	13,3%	12,5%
Recidivas > 5	56,0%	55,5%	48,8%	53,3%
Período remissão (meses) ¹	19,6 ± 42,5	7,5 ± 9,2	16,9 ± 39,2	12,3 ± 13,0
Complicações prévias	20,6%	32,4%	21,1%	25,0%
Tabaco (> 10 cig/dia)	42,7%	54,5%	43,5%	56,5%
Álcool (> 80 gr/dia)	25,5%	29,5%	26,7%	18,8%
Café (> 3/dia)	19,1%	22,7%	21,3%	12,5%
Fármacos (cons. reg.)	7,5%	4,5%	7,0%	6,3%
* Pepsinogénio I (30-100 ng/ml) ¹	139 ± 66,9	138,5 ± 63,0	138,3 ± 65,1	150,6 ± 78,4
** Gastrina (20-120 pg/ml) ¹	66,1 ± 38,0	60,7 ± 38,2	64,6 ± 37,9	68,3 ± 46,7
Grupo sanguíneo O	53,3%	47,5%	53,2%	43,8%

d — doentes

* Kit Pepsinogénio Standard — SB Pepsik

** Kit Gastrina Standard — Diagnostic Products Corporation

1 — $x \pm s$ X²; t student — não foram observadas dif. estatística/sig.

QUADRO 2—Características endoscópicas

	Cicat. (110 d)	N/Cic. (44 d)	Cicat. (131 d)	N/Cic. (16 d)
	4 semanas		12 semanas	
Úlceras Múltiplas	11,0%	20,5%	11,6%	18,8%
Úlceras única	89,0%	79,5%	88,4%	81,2%
Dimensão (> 10 mm)	15,5%	21,4%	17,6%	41,6%
Escavada	22,5%	25,6%	28,6%	27,3%
Forma (irregular, linear)	10,7%	12,9%	16,6%	10,1%
Duodenite (moderada, grave)	30,8%	30,6%	31,2%	33,3%
Deformação bulbar	30,0%	41,2%	29,8%	46,6%

d — doentes χ^2 ; t student — não foram observadas dif. estatística/sig.

QUADRO 3—Características psicossociais

	Cicat. (106 d)	N/Cic. (38 d)	Cicat. (130 d)	N/Cic. (14 d)
	4 semanas		12 semanas	
Ansiedade	25,5%	18,4%	23,1%	28,6%
Depressão	22,6%	23,7%	20,8%	21,4%
Acontecimentos da vida	60,4%	63,2%	60,8%	64,3%
Trabalho	35,8%	31,6%	33,8%	42,9%
Habitação	21,7%	15,8%	21,5%	7,1%
Vida conjugal	16,5%	5,6%	14,3%	7,1%
Vida parental	9,6%	7,4%	10,2%	0,1%
Família extensa	12,8%	5,7%	12,3%	7,1%
Tipos clínicos psicossomáticos				
Hiperactivo	16,7%	22,9%	17,7%	23,1%
Equilibrado	69,6%	57,1%	69,4%	38,5%
Instável	4,9%	11,4%	4,0%	30,8% ¹
Passivo	8,8%	8,6%	8,9%	7,7%

d — doentes

1 — p=0.005

associação estatisticamente significativa com a ocorrência ou não de recidivas (Quadro 4).

No grupo de doentes não sujeitos a medicação específica antiulcerosa após a cicatrização, verificámos que o tempo de cicatrização da lesão ulcerada, quando igual ou superior a três meses, foi a única característica que se associou significativamente com a ocorrência de recidivas, mas só nos primeiros seis meses pós-cicatrização ($p=0.03$), desvanecendo-se quando se prolongou a observação dos doentes até aos 12 meses (Quadro 5).

DISCUSSÃO

Durante o período de cicatrização (Fase I), verificámos que cerca de 28,6% dos doentes não cicatrizaram a lesão ulcerada após 4 semanas de terapêutica com antagonistas dos receptores H2 (ARH2), o que está de acordo com o

anteriormente descrito por Thomas e Misiewicz⁵ e por Debas e Mulholland⁶. O prolongamento da terapêutica por mais 8 semanas aumentou a percentagem de cicatrização para um valor próximo de 90%. Assim, a percentagem de lesões ulceradas refractárias, definidas de acordo com o critério de Bardhan⁷, como lesões ulceradas não cicatrizadas após 12 semanas de terapêutica adequada com ARH2, foi de 10% que é um valor semelhante ao referido por aquele autor (7%). No estudo em curso, foram utilizados os ARH2 ranitidina e famotidina, tendo-se verificado nos primeiros três meses de tratamento uma percentagem de cicatrização sem diferença estatisticamente significativa entre os grupo de doentes a que se administraram um ou outro dos dois fármacos. Estes resultados, para além de confirmarem dados por nós previamente publicados⁸, estão de acordo com as observações de Bianchi-Porro⁹ e McCullough¹⁰. Com base nos resultados obtidos, parece-nos possível definir dois subgru-

QUADRO 4—Características individuais — Terap. manutenção

	C/Recid. (10 d)	S/ Recid. (44 d)	C/Recid. (20 d)	S/ Recid. (28 d)
	Até final 6.º mês		Até final 12.º mês	
Sexo Masculino	90,0%	70,5%	70,0%	75,0%
Idade (anos) ¹	41,8±12,3	47,5±15,7	39,8±11,7 ²	50,8±15,9
Dur. doença (anos) ¹	16,6±11,8	11,4±10,7	13,9±10,3	11,5±12,0
História familiar	44,4%	41,9%	42,1%	44,4%
1.º episódio	10,0%	9,3%	5,0%	14,3%
Recidivas > 5	77,8%	67,6%	78,9%	63,7%
Período de remissão (meses) ¹	13,1±13,4	18,1±48,2	12,7±13,4	20,5±60,1
Complicações prévias	40,0%	21,4%	30,0%	23,1%
Tabaco (> 10 cig/dia)	60,0%	40,9%	50,0%	35,7%
Alcool (> 80 gr/dia)	20,0%	27,3%	15,6%	35,7%
Café (> 3/dia)	20,0%	18,2%	10,0%	25,0%
Pepsinogenio I (ng/ml) ¹	124,0±34,3	151,4±75,9	140,5±63,5	151,1±74,2
Úlceras múltiplas	0,0%	4,5%	0,0%	7,1%
Cicat. "Lesão mínima"	37,5%	9,5%	22,2%	11,1%
Tempo cicat. (>= 3 meses)	60,0% ²	15,9%	40,0% ²	14,3%

d — doentes 1 — χ^2 2 — $p<0.01$ 3 — $p<0.05$

QUADRO 5 — Características individuais — Sem terap. manut.

	C/Recid. (43 d)		S/ Recid. (29 d)		C/Recid. (53 d)		S/ Recid. (14 d)	
	Até	final	Até	final	Até	final	Até	final
	6.º mês		12.º mês					
Sexo Masculino	67,4%		79,3%		71,6%		71,4%	
Idade (anos) ¹	43,7 ± 15,3		41,2 ± 16,2		42,7 ± 15,3		41,7 ± 19,1	
Dur. doença (anos) ¹	12,3 ± 10,4		10,8 ± 13,5		11,6 ± 10,8		13,6 ± 15,9	
História familiar	41,9%		34,5%		39,6%		35,7%	
1.º episódio	9,5%		25,0%		13,5%		23,1%	
Recidivas > 5	51,4%		45,0%		45,5%		66,6%	
Período de remissão (meses) ¹	13,2 ± 23,7		14,9 ± 18,9		11,9 ± 21,7		19,3 ± 23,8	
Complicações prévias	28,6%		16,0%		25,0%		27,3%	
tabaco (> 10 cig/dia)	34,9%		48,3%		41,5%		28,5%	
Álcool (> 80 gr/dia)	16,3%		34,5%		22,6%		14,3%	
Café (> 3/dia)	18,6%		21,4%		18,9%		14,3%	
Pepsinogenio I (ng/ml) ¹	130,4 ± 61,1		135,6 ± 59,0		133,1 ± 61,7		131,5 ± 57,8	
Úlceras múltiplas	25,6%		10,4%		20,8%		7,1%	
Cicat. "Lesão mínima"	9,5%		14,3%		11,7%		0,0%	
Tempo cicat. (>= 3 meses)	28,6% ²		6,9%		24,5%		7,1%	

d — doentes 1 — x ± s 2 — p < 0.05

pos na população com doença ulcerosa duodenal cicatrizada nos 3 meses após o início da terapêutica, de acordo com a rapidez de cicatrização observada. Assim, os doentes com úlceras cicatrizadas durante o 1.º mês poderão ser definidos como tendo *cicatrização rápida*, enquanto os que cicatrizam, até ao final do 3.º mês, poderão ser designados como tendo *cicatrização lenta*. Em 11 doentes com doença ulcerosa duodenal refractária aos ARH2, foi possível efectuar controlo endoscópico ulteriormente. Verificámos que, após 3 meses de terapêutica adicional com ARH2 na dose dupla ou com sucralfate na dose convencional, cerca de metade dos doentes continuou por cicatrizar a úlcera. Apesar do número muito pequeno de casos, os nossos resultados coincidem com a opinião mais frequentemente expressa na literatura de que, na doença ulcerosa duodenal refractária, mesmo utilizando uma dosagem de ARH2 mais elevada do que a habitual, esta não oferece benefício evidente¹¹. Nestes estudos, o factor mais importante para a obtenção de cicatrização da lesão ulcerada foi provavelmente a duração do tratamento. Em relação ao sucralfate, é admissível uma explicação semelhante, embora não exista experiência com este fármaco na doença ulcerosa refractária, ao contrário do que está descrito para outros protectores da mucosa como o subcitrate de bismuto coloidal¹². É assim possível admitir que, de entre os doentes considerados refractários, alguns não o sejam no sentido estrito do termo, pelo que, mais correctamente, devem ser considerados doentes com *cicatrização tardia ou slow-responders*, de acordo com as observações de Bardhan¹³. Assim, com mais rigor, deverão ser considerados refractários, por exemplo, os doentes não cicatrizados após seis meses de terapêutica médica. Nos 5 doentes do nosso estudo não cicatrizados durante este período, o omeprazole conduziu à cicatrização da úlcera no prazo de 4 semanas. Os resultados obtidos num trabalho mais amplo por nós efectuado, e no qual obtivemos uma percentagem de cicatrização de 100% em 28 doentes com doença ulcerosa duodenal refractária após quatro semanas de terapêutica com omeprazole 40 mg/dia, estão de acordo com os resultados observados no presente estudo¹⁴. Verificámos assim que, embora com diferentes tempos de cicatrização, todas as úlceras cicatrizaram com terapêutica médica, não tendo sido necessário recorrer à terapêutica cirúrgica, o que demonstra a importância da redução da acidez gástrica na cicatrização da lesão ulcerada duodenal. Na Fase II (pós-cicatrização) verificámos a ocorrência global de recidivas em 63,5% dos doentes, o que vem confirmar o carácter altamente recorrente da doença ulcerosa duodenal. Os dados colhidos nos ensaios controlados com placebo, que são considerados de um modo geral

semelhante aos dos doentes *não tratados*, referem uma percentagem de recidivas nos 12 meses após a suspensão da terapêutica da fase activa da doença de cerca de 80%¹⁵, valor muito semelhante ao obtido no presente estudo nos doentes não submetidos a terapêutica de manutenção (79,1%).

Quanto aos doentes que efectuaram terapêutica de manutenção, a percentagem de recidivas por nós observada nos primeiros 12 meses após a cicatrização foi de 41,7%, aproximadamente metade do valor verificado para os doentes não medicados. Tal como já tínhamos observado no período de cicatrização, também não verificámos diferenças significativas entre os grupos a que se administrou ranitidina ou famotidina relativamente à ocorrência de recidivas, o que está de acordo com o descrito na literatura¹⁶. A percentagem ainda elevada de recorrências significa, todavia, que esta terapêutica só é parcialmente eficaz¹⁷ e não interfere na história natural da doença. Após a sua paragem, e qualquer que tenha sido o período de tempo em que se prescreveu, a frequência das recidivas situa-se rapidamente ao nível da dos doentes sem terapêutica de manutenção¹⁸.

Parece-nos importante salientar, que a maioria das recidivas sob terapêutica de manutenção são assintomáticas, e que as complicações surgem raramente¹⁹, inclusive em doentes com história prévia de doença ulcerosa péptica complicada²⁰. Na nossa série só os doentes não medicados apresentaram complicações hemorrágicas. Peston, verificou que a percentagem global de complicações hemorrágicas durante a terapêutica de manutenção foi de 1,3% ao longo de 3 anos de tratamento contínuo com ranitidina, significativamente inferior ao valor de 15,2%, observado em doentes não medicados²¹. No entanto, esta opinião não é unânime, pois, Howden referiu recentemente que, embora a terapêutica de manutenção reduza a frequência de recidivas sintomáticas, pode não impedir o desenvolvimento de complicações²².

Verificámos igualmente que as recidivas em doentes não medicados surgiram precocemente, isto é, predominantemente nos primeiros 6 meses, facto também descrito por Bianchi-Porro e Petrillo¹⁹, enquanto as recidivas sob manutenção se distribuíram dum modo uniforme ao longo dos doze meses de controlo pós-cicatrização. No que respeita ao estudo de factores, com eventual interesse no prognóstico da evolução da doença ulcerosa duodenal, a análise efectuada, revelou que os doentes com problemas psicossociais pertencentes ao tipo III — *instável*, apresentaram maior dificuldade de cicatrização durante os primeiros três meses de terapêutica com ARH2. Estes resultados estão parcialmente de acordo com os observados anteriormente por M'Uzan e Bonfils⁴, visto que, em relação ao tipo I — hiperactivo, não

observámos aumento de dificuldade de cicatrização com significância estatística.

Após a cicatrização, duas características, o tempo de cicatrização da lesão e a idade dos doentes quando da sua entrada no estudo, associaram-se significativamente com a ocorrência de recidivas. Quanto à primeira os nossos resultados indicam que os doentes que cicatrizam a úlcera mais lentamente têm maior probabilidade de a recidivar, sobretudo nos primeiros seis meses após a cicatrização (recidiva precoce). Este facto ocorre independentemente de o doente estar submetido ou não a terapêutica de manutenção. A tendência para que uma maior dificuldade de cicatrização esteja associada a um aumento da probabilidade de aparecimento de recidivas poderá ser atribuível, segundo Kuhl²³, a uma anomalia da mucosa duodenal, pré-existente ou desenvolvendo-se ulteriormente, como resultado do processo de cicatrização da lesão ulcerada. Bernardes²⁴ e Strom²⁵, referem, tal como no estudo actual, haver maior frequência de recidivas após cicatrização mais tardia. Gibinsky descreve igualmente, que a dificuldade de cicatrização da lesão ulcerada poderá significar uma evolução mais agressiva da doença ulcerosa, pelo que, sobretudo no indivíduo idoso, deverá ser um factor influente na decisão de administrar terapêutica de manutenção²⁶.

Tytgat²⁷ descreve a ocorrência de recidivas precoces na doença ulcerosa duodenal refractária após cicatrização com omeplazole, apesar da terapêutica de manutenção contínua com dose convencional de ARH2, facto provavelmente relacionado com a dificuldade de cicatrização da lesão ulcerada. Quanto à idade dos doentes no momento da entrada no estudo, registámos associação significativa com a ocorrência de recidivas tardias, nos doentes com idade média inferior a 40 anos. Verificámos este facto unicamente na população submetida a terapêutica de manutenção. Os resultados publicados na literatura sobre este assunto são controversos²⁸⁻³³. Das restantes características analisadas durante as duas fases do estudo evolutivo, o consumo de tabaco tem sido apontado como o fator de maior interesse prognóstico, porque dificulta a cicatrização da lesão ulcerada e facilita o aparecimento ulterior de recidivas^{32,34}, facto que não confirmámos no estudo realizado. Kikendall³⁵, com base numa revisão de 23 artigos sobre a influência do tabaco na cicatrização da lesão ulcerada duodenal, verificou que, frequentemente não foram assinalados efeitos nocivos atribuíveis ao tabaco, com significância estatística. Relativamente ao papel do consumo do tabaco no carácter recidivante da doença ulcerosa péptica, vários autores não lhe atribuíram igualmente qualquer influência, mesmo nos doentes que não receberam terapêutica de manutenção^{36,37}. Sonnenberg embora tenha descrito a influência do tabaco na população submetida a placebo, já a não observou nos doentes que efectuaram terapêutica de manutenção³³. Os dados controversos sobre o tabaco, acima mencionados, reforçam a afirmação de Wormsley, de que os médicos embora devam desaconselhar os hábitos tabágicos nos doentes portadores de úlcera, não possuem no entanto, razões com fundamento científico para propor a sua proibição formal³⁸. Para além dos hábitos tabágicos, o sexo, a duração da doença e o nível de acidez gástrica têm sido as características mais frequentemente apontadas como factores de prognóstico. Atribuem-se ao sexo masculino, à duração prolongada da doença ulcerosa e à hiperacidez gástrica efeitos nocivos na evolução da doença ulcerosa duodenal^{17,39}, mas a controvérsia existente sobre o assunto é maior do que a referida para o tabaco^{36,40}. O facto de não termos encontrado qualquer influência destas características na evolução da doença ulcerosa, leva-nos a concluir que, nos trabalhos que afirmam a sua existência podem ter sido utilizadas diferentes abordagens metodológicas. No entanto, para o estudo da secreção ácida gástrica, face à impossibilidade de efectuarmos testes de rotina invasivos, utilizámos a determina-

ção sérica dos pepsinogénios do grupo I (PG I), pois que, em trabalho previamente efectuado⁴¹, observámos associação significativa entre este parâmetro e a secreção ácida gástrica estimulada pela pentagastrina. No estudo actual, o nível elevado dos PG I séricos não constituiu um factor com interesse prognóstico. Assim, admitindo-se que a hiperpepsinogenemia I se correlaciona frequentemente com a hipersecreção ácida gástrica (PAO) quando se analisa a população de um modo global, é possível considerar que a ausência de valor prognóstico da acidez gástrica verificada no presente estudo e noutros trabalhos similares, possa resultar do modo como aquela foi analisada. Na verdade, na grande maioria dos artigos publicados, efectuou-se somente a determinação da secreção ácida, em condições basais e após estimulação pela pentagastrina. Esta interpretação é confirmada por Jones⁴², visto que, após análise estatística (meta-análise) de estudos de curta duração em que foi efectuado um registo contínuo da acidez nocturna, verificou associação estatisticamente significativa entre a sua inibição e a cicatrização da doença ulcerosa péptica.

Relativamente às características endoscópicas da lesão ulcerada bulbar, não observámos associação entre o seu maior diâmetro e a dificuldade na cicatrização, facto também constatado por Sonnenberg³³. A existência de lesões múltiplas ou profundas não constitui também um factor com influência significativa no prognóstico. No entanto tal como para outras características anteriormente referidas, a opinião de vários autores é divergente^{7,40}. Não verificámos um número significativamente mais elevado de recidivas nos doentes cicatrizados sob a forma de *lesão mínima*, independentemente da administração ou não de terapêutica de manutenção, mas devemos referir que os 6 doentes com este tipo de lesão não submetidos a terapêutica preventiva recidivaram durante os 12 meses de pós-cicatrização. Este facto poderá eventualmente relacionar-se com as graves alterações histológicas residuais observadas (necrose do epitélio de revestimento superficial, intensa inflamação activa). Do nosso estudo podemos concluir que são escassos os factores com valor prognóstico da evolução da doença ulcerosa duodenal. Ippoliti, em editorial publicado em 1985, interroga-se não só sobre a existência destes factores, como também no caso de a admitir, sobre a sua verdadeira importância³⁹. As causas eventualmente responsáveis por esta situação são várias. Lam, refere que a heterogeneidade da doença ulcerosa péptica pode impedir que qualquer factor individual, por si só, discrimine as lesões ulceradas de acordo com a sua evolução previsível⁴⁰. Numa tentativa de ultrapassar esta dificuldade, vários autores têm analisado as características com eventual valor prognóstico conjuntamente, através de uma análise estatística multivariata. Os resultados obtidos são todavia muito heterogéneos, não permitindo até ao momento, a obtenção de conclusões válidas⁴⁴. As características intrínsecas da doença ulcerosa péptica, a grande variabilidade da metodologia e dos conceitos utilizados pelos diferentes autores (critérios de diagnóstico, tipos de tratamento, critérios endoscópicos de cicatrização e recidiva...), o número insuficiente de doentes analisados na maioria dos artigos e um estudo estatístico nem sempre o mais adequado, devem ser considerados responsáveis pela controvérsia existente quanto ao papel dos factores de prognóstico na doença ulcerosa péptica³⁹.

BIBLIOGRAFIA

1. ZIGMOND A.S., SNAITH R.P.: The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiat. Scand* 1983; 67: 361-70.
2. BARBOSA A.: Acontecimentos de vida e depressão. *An Port Saúde Mental* 1986; 2: 10-254.
3. CORNEY R.H., CLARE A.W.: The construction development and testing of a self-report questionnaire to identify social problems. *Psych Med* 1985; 15: 637-49.

4. M'UZAN M., BONFILS S.: Analyse et classification des aspects psychosomatiques de l'ulcère gastro-duodenal en milieu hospitalier. *Rev Franc Etud Clin Biol* 1961; 6: 46-58.
5. THOMAS J.M., MISIEWICZ G.: Histamine H2-receptor antagonists in the short and long treatment of duodenal ulcer. *Clin Gastroenterol* 1984; 13(2): 501-41.
6. DEBAS H.T., MULHOLLAND M.W.: New horizons in the pharmacologic management of peptic ulceration. *Am J Surg* 1986; 151: 422-30.
7. BARDHAN K.D.: Refractory duodenal ulcer. *Gut* 1984; 25: 711-7.
8. GUERREIRO S., LUIS J.L., SILVA T., et al.: Ratinina versus famotidina no tratamento da úlcera duodenal em fase activa. *Rev Gastroenterol* 1987; 18: 73-8.
9. BIANCHI-PORRO G.: Famotidine in the treatment of gastric and duodenal ulceration: overview of clinical experience. *Digestion* 1985; 32(suppl 1): 62-9.
10. McCULLOUGH A.J.: A multicenter, randomized, double-blind study comparing famotidine with ranitidine in the treatment of active duodenal ulcer disease. *Am J Med* 1986; 81(Suppl 4B): 17-24.
11. POUNDER R.E.: Model of medical treatment for duodenal ulcer. *lancet* 1981; 1: 29-30.
12. BIANCHI-PORRO G., PARENTE F., LAZZARONI M.: Tripotassium dicitrate bismuthate versus two different dosages of cimetidine in the treatment of resistant duodenal ulcers. *Gut* 1987; 28: 907-11.
13. BARDHAN K.D.: Non-responders to cimetidine treatment, part II. In: Baron JH, ed. *Cimetidine in the 80s*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1981: 42-57.
14. GUERREIRO A.S., NEVES B.C., QUINA A.G.: Omeprazole in the treatment of peptic ulcers resistant to H2-receptor antagonists *Aliment. Pharmacol. Therap.* 1990; 4: 309-13.
15. POUNDER R.E.: Duodenal ulcers that will not heal. *Gut* 1984; 25: 697-702.
16. FRESTON J.W.: H2-receptor antagonists and duodenal ulcer recurrence: Analysis of efficacy and commentary on safety, costs, and patient selection. *Am J Gastroenterol* 1987; 82(12): 1242-9.
17. HIRSCHOWITZ B.L.: Natural history of duodenal ulcer. *Gastroenterology* 1984; 85: 967-70.
18. ROHNER H.G.: Long term cimetidine therapy for the prevention of recurring peptic ulcer: A multicenter study. *Gastroenterology* 1985; 23: 403-11.
19. BIANCHI-PORRO G., PETRILLO M.: The natural history of peptic ulcer disease. The influence of H2-antagonist treatment. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21(suppl (21)): 46-52.
20. JENSEN D.M., YOU S., JENSEN M.E., et al.: Long-term maintenance randomized controlled trial of ranitidine for patients with severe duodenal ulcer hemorrhage. *Digestive Disease Week (San Antonio) 1990; 1856: A 464*.
21. PENSTON J.G.: Maintenance treatment versus no treatment in patients which duodenal ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25(suppl 177): 42-51.
22. HOWDEN C.W.: Maintenance treatment with H2-receptor antagonists in patients with peptic ulcer disease: rarely justified in terms of cost or patient benefit. *Br Med J* 1988; 297: 1393-4.
23. KUHLI Y., MISÁKY F., KAWAY K.: Endoscopic follow-up observation of duodenal ulcer. *Endoscopy* 1972; 4: 202-8.
24. BERNARDES P. *Úlcères gastroduodénaux: clinique et thérapeutique*. In: Bernier J J, ed. *Gastroentérologie*. Flammarion Médecine Sciences, 1984: 268-90.
25. STROM M., GOTTHARD R., BODEMAR G., et al.: Antacid/anticholinergic, cimetidine and placebo in treatment of active peptic ulcers. *Scand J Gastroenterol* 1981; 6: 593-602.
26. GILINSKY N.H.: Peptic ulcer disease in the elderly. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23(suppl 146): 191-200.
27. TYTGAT G.N.J., LAMERS C.B.H.W., HAMEETEMAN W., et al.: Omeprazole in peptic ulcers resistant to histamine H2-receptor antagonists. *Alim Pharmacol Therap* 1987; 1: 31-8.
28. IPPOLITI A., ELASHOFF J., VALENZUELA, et al.: Recurrent ulcer after successful treatment with cimetidine or antacid. *Gastroenterology* 1983; 85: 875-80.
29. BATTAGLIA G., FARINI R., Di MARIO F., et al.: Recurrence of duodenal ulcer under continuous anti-secretory treatment: an approach to the detection of predictive markers. *Am J Gastroenterol* 1984; 79(11): 831-4.
30. NASIRY R.W., McINTOSH J.H., BYTH K., et al.: Prognosis of chronic duodenal ulcer: a prospective study of the effects of demographic and environmental factors and ulcer healing. *Gut* 1987; 28: 533-40.
31. ELASHOFF J.D., Van DEVENTER G., REEDY T.J., et al.: Long-term follow-up of duodenal ulcer patients. *J Clin Gastroenterol* 1983; 5: 509-15.
32. KORMAN M.G., HANSKY J., EAVES E.R., et al.: Influences of cigarette smoking on healing and relapse in duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1983; 85: 871-4.
33. SONNENBERG A., MÜLLER-LISSNER S.A., VOGEL E., et al.: Predictors of duodenal ulcer healing and relapse. *Gastroenterology* 1981; 81: 1061-7.
34. STRUM W.B.: Prevention of duodenal ulcer recurrence. *Ann Intern Med* 1986; 105: 757-61.
35. KIKENDALL J.W., EVAUL J., JOHNSON L.F.: Effect of cigarette smoking on gastrointestinal physiology and non-neoplastic digestive disease. *J Clin Gastroenterol* 1984; 6: 65-76.
36. JONSSON K.A., BODEMAR G., NORRBY K, et al.: Are endoscopic and/or histologic findings in gastroduodenal mucosa a predictor of clinical outcome in peptic ulcer disease? *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 199-208.
37. BANK L., WRIGHT J.P., LUCKE W., et al.: Peptic ulcer — a follow-up study. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8(3): 381-4.
38. WORMSLEY K.G.: Long-term treatment of duodenal ulcer. *Postgrad Med J* 1988; 64(suppl): 47-53.
39. IPPOLITI A.F.: Prognostic factors in ulcer disease. *J Clin Gastroenterol* 1985; 7(5): 445-6.
40. LAM S.K., KOO J.: Accurate prediction of duodenal-ulcer healing rate by discriminant analysis. *Gastroenterology* 1983; 85: 403-12.
41. GUERREIRO S., BRUM L., LOPES T., QUINA M.: Le pepsinogène du groupe I, marqueur indirect de la sécrétion acide gastrique? *Méd Chir Dig* 1988; 17: 399-401.
42. JONES D.B., HOWDEN C.W., BURGET D.W., et al.: Acid suppression in duodenal ulcer: a meta-analysis to define optimal dosing with antisecretory drugs. *Gut* 1987; 28: 1120-7.
43. MASSARRAT S., EISENMANN A.: Factors affecting the healing rate of duodenal and pyloric ulcers with low-dose antacid treatment. *Gut* 1981; 22: 97-102.
44. MASSARRAT S., MÜLLER H.G., SCHMITZ-MOORMANN P.: Risk factors for healing of duodenal ulcer under antacid treatment: do ulcer patients need individual treatment? *Gut* 1988; 29: 292-7.

Pedido de Separatas:
 Sousa Guerreiro
 Serviço de Medicina III
 Hospital Pulido Valente
 Alameda das Linhas de Torres, 117
 1700 Lisboa