

EDITORIAL

ÚLCERA PÉPTICA: DOENÇA PSICOSSOMÁTICA OU INFECCIOSA? FATORES ETIOLÓGICOS DA ÚLCERA PÉPTICA REVISITADOS APÓS DEZ ANOS DO ADVENTO DO *CAMPYLOBACTER-HELICOBACTER*

Embora a ulceração péptica aguda do trato alimentar superior possa ocorrer em certos mamíferos espontaneamente ou em condições experimentais, a úlcera péptica crônica é apanágio de uma única espécie: o *Homo sapiens*.

Desde meados do século passado muitos pesquisadores e cientistas - entre os quais, Wm. Beaumont, Ch. Darwin, I. Pavlov, W. Cannon e até Freud e Jung - contribuíram para o reconhecimento de que afetos diversos podem exercer profundas influências sobre as atividades motoras e secretoras do estômago humano. Esta inter-relação tem sido desde então, e até recentemente, repetidamente proclamada, tanto em relação ao estômago normal quanto e, com ainda maior ênfase, ao de portadores de doença ulcerosa péptica^{4 26 35}.

Estudo realizados com indivíduos submetidos a situação conflituosas, parecem ainda mais confirmar estas idéias e contribuir para que tenha passado a fazer parte do "folclore" médico e leigo a idéia de que fatores psicológicos sejam capazes, por si sós, de induzir úlceras em certos pacientes^{3 34}.

Outros autores, contudo, utilizando técnicas mais rigorosas de pesquisa epidemiológica, concluíram ser impossível demonstrar diferenças significativas entre os pacientes e os controles^{28 29 32}. Deste modo, apesar de admitir que alterações emocionais possam causar modificações na mucosa gastro-duodenal, não existe até o presente qualquer prova de que isto resulte em ulceração péptica crônica ou recorrente. Era, pois, necessário continuar a procura de outros fatores ulcerogênicos já que as evidências de que o estresse desempenhe papel preponderante na gênese da doença ulcerosa eram reconhecidas como lamentavelmente falhas ("sorely lacking")¹⁷.

PEPTIC ULCER: PSYCHOSOMATIC OR INFECTIOUS DISEASE? ETIOLOGIC FACTORS REVISITED TEN YEARS AFTER THE *CAMPYLOBACTER-HELICOBACTER* ADVENT

The acute form of peptic ulceration of the superior digestive tract may occur, either spontaneously or experimentally in certain mammals, but chronic recurrent peptic ulceration is an attribute of a single species: *Homo sapiens*. According to classical concepts, this occurs as an indirect or perhaps direct consequence of human psychic activity.

Since the second half of the nineteenth century - owing mainly to the pioneer work of Wm. Beaumont, I. Pavlov, W. Cannon, and also S. Freud and K. Jung - it was generally conceded that affective factors might exert profound effects on the motor and secretory activities of the human stomach. This interrelationship between nervous system activity and upper digestive tract integrity was recognized to occur both in normal individuals and in patients presenting with peptic ulcer disease to the point that this concept became deeply entrenched in both lay and medical folklore^{4 26 35}.

Observations dealing with subjects submitted to conflictive situations much contributed to establish the widely accepted view that psychological stress may induce peptic ulcers, to the point that these ideas became deeply entrenched in lay, as well as, in medical folklore^{3 34}.

With the help of accurate means of epidemiological research other investigators concluded that it was not possible to recognize significant differences between peptic ulcer patients and controls in terms of psychological stress. Even though recognizing that emotions may be related to alterations in gastroduodenal mucosa, the proof that these changes resulted in chronic recurrent

Em especial, mencione-se o estudo prospectivo de 416 controladores de tráfego aéreo - uma das ocupações mais submetidas a estresse de nosso tempo - acuradamente observados ao longo de 36 meses durante os quais a incidência de úlcera péptica, inicialmente dada como muito elevada³⁰, reconheceu-se depois ser semelhante, a da população geral pareada quanto a idade e sexo¹¹.

Em 1984, Marshall & Warren publicaram suas observações sobre "bacilos não identificados curvos no estômago de pacientes com gastrite e ulceração péptica", inicialmente considerados como pertencentes ao gênero *Campylobacter*. Subsequentemente estes microrganismos espiralados, flagelados, Gram-negativos, urease-positivos, foram reconhecidos como apresentando bainhas em seus flagelos, um perfil diferente de conteúdo em ácidos graxos, quinonas respiratórias diferentes e uma sequência de 16S RNA peculiar. Descobriu-se ainda serem micro-aerofílicos e não termofílicos, isto é, terem melhores condições de cultivo em ambientes com baixa tensão parcial de O₂ e mais alta de CO₂, além de crescerem melhor à temperatura de 37°C não requerendo as mais elevadas temperaturas ideais para os *Campylobacter*. Foram, em consequência, agrupados em um gênero bacteriano à parte: o gênero *Helicobacter*, do qual o *H. pylori* é o gênero típico. Têm-se acumulado crescentes evidências de que microrganismos deste gênero estejam etiologicamente relacionados com o complexo patogênico constituído por úlcera duodenal, úlcera antro-pilórica, gastrite crônica superficial ativa e esofagite distal.

São também crescentes os relatos da excelência da resposta a curto prazo de terapia dirigida ao agente infeccioso, inicialmente constituída por amoxicilina - metronidazol - furazolidona⁹, amoxicilina - metronidazol - furazolidona ou tinidazol - sais de bismuto (subsalicilato ou citrato).

Recentemente, evoluam-se os relatos de resistência ao metronidazol e outros nitroimidazóis e à claritromicina e outros macrolídeos, ao mesmo tempo em que surgem publicações a respeito de resultados promissores utilizando omeprazol-amoxicilina (Labenz, 1993-1994), lansoprazol e associações com outros agentes antimicrobianos, especialmente ciprofloxacina^{5 10 20 21}.

Estes bons resultados levam a que se requeiem a segundo plano ou mesmo se esqueçam os antiácidos

peptic ulceration was considered to be "sorely lacking"¹⁷.

A study of 416 air traffic controllers - one of the most stressful activities of modern life - seemed to indicate an increased incidence of peptic ulcer disease in the cohort examined, but it was subsequently proved that it was not significantly different from the general population adjusted to age and sex¹¹.

In 1984 Marshall & Warren published their observations on "non-identified curve bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulcer", initially considered to belong to the genus *Campylobacter*. Subsequently, these Gram-negative, urease-positive spiral rod-shaped microorganisms were reconized as presenting sheathed flagella, different fatty acid profile, different respiratory quinones and different 16S RNA sequence, so that they might be grouped in a new bacterial genus: *Helicobacter*, of which *H. pylori* is the type species. *H. pylori*, besides presenting with the general characteristics of mucus-associated bacteria of the gastrointestinal tract, grows best in an atmosphere of reduced oxygen with added CO₂. Ideal temperature is 37°C, rather than the higher temperature required by the *Campylobacters*.

Ample evidences have been accumulated since then that microorganisms belonging to this genus are etiologically related to the pathogenic complex constituted by duodenal ulcer, antro-pyloric ulcer and chronic superficial active gastritis. There has been an increasing amount of reports dealing with the good results obtained with the use of various types of therapy to achieve eradication of *H. Pylori* and healing of the mucosal lesions.

Choices of therapy were initially constituted by combinations of amoxicillin, metronidazole, furazolidone⁹ and salts of bismuth, subsalicylate or citrate. An increasing number of recent publications mention the high rate of resistance to metronidazole and other nitroimidazoles, and to clarithromycin and other macrolides. On the other hand, there are

e as severas restrições higieno-dietéticas de uso obrigatório no passado. Isto ocorre à medida que se avolumam as evidências de que as terapêuticas baseadas em tratamento de manutenção com bloqueadores H2 têm demonstrado não influir na história natural da doença ulcerosa, quando empregados isoladamente^{14 16 25 31}.

Tal ênfase, dada quase exclusivamente a esses fatores infecciosos, tem levado a um relativo esquecimento de outros mecanismos patogênicos, coletivamente denominados "fatores agressivos" nas clássicas dissertações sobre etiopatogenia da úlcera péptica gastro-duodenal.

Existem ainda aspectos obscuros da epidemiologia da doença ulcerosa e que não parecem compatíveis com uma teoria infecciosa estrita da doença ulcerosa gastro-duodenal, tais sejam, entre outros, a tendência, ao longo das últimas duas a três décadas, para a diminuição de sua prevalência; as variações estacionais de seus sintomas e de suas complicações - mais frequentes no outono-inverno e menos, no verão - e, finalmente, a importância de fatores genéticos, atestada pela maior frequência de determinado grupo sanguíneo em portadores de úlcera duodenal^{2 19} e pelo maior risco do desenvolvimento desta nos parentes em primeiro grau de ulcerosos crônicos¹⁸.

Quanto à diminuição da doença ulcerosa péptica crônica recorrente e de suas complicações, esta se depreende claramente de estudos de grandes séries de pacientes ao longo de uma década¹⁸.

O efeito das estações do ano sobre a ocorrência da úlcera duodenal e de suas complicações, reconhecido em numerosos relatos da literatura médica^{8 12 13 15 24}, tem sido posto em dúvida por outros^{1 6 7 23 33}.

Uma surpreendente evidência em favor da periodicidade estacional da úlcera péptica, e de sua etiologia infecciosa surgiu recentemente sob forma de relato de que existe uma significativa diferença na ocorrência de infecção por *H. pylori* entre os meses do verão e do inverno (42,3% versus 60,9% $p < 0,007$) na mesma população²².

Espera-se do futuro que melhor se venha a discriminar a importância relativa dos múltiplos fatores "etiológicos" da doença ulcerosa péptica, coletivamente denominados "agressivos", tais como:

1 - fatores endógenos (heredo-familiares, neuro-

many reports of good results using omeprazole-amoxicillin, lansoprazole, ciprofloxacin and so on^{10 20 21}.

The stress on the infectious etiology of peptic ulcer disease has led to a relative neglect of psychogenic and other "aggressive factors" of mucosal damage, together with the antacid preparations and severe dietary restrictions of the past^{14 16 25 31}.

Some aspects of the epidemiology of peptic ulcer disease are difficult to correlate with a strict infectious theory of its etiology. Among these the decrease along the last two or three decades of the incidence of all forms of peptic ulceration; the seasonal variation of its symptoms and complications - more frequent during the Autumn-Winter season and less in the Summer months; the relationship with ABO blood groups¹⁹ and the increased frequency of the condition among first-degree relatives¹⁸.

Great cohort studies along a decade point out a decrease in the recurrent chronic peptic ulcer and its complications¹⁸.

The effect of the seasons of the year upon the occurrence of duodenal ulcer and its complications, recognized in numerous reports of the medical literature^{8 12 13 15 24}, has been considered as controversial by other ones^{1 6 7 23 33}.

A surprising evidence in favor of the seasonal periodicity of peptic ulcer and its infectious etiology appeared recently in a report, according to which a significant difference in the occurrence of the infection by *H. pylori*, during the Summer and Winter months (42.3% versus 60.9% $p < 0,007$) for the same population, does exist²².

We hope that in the future one may discriminate, in a better way, the relative importance of the multiple "etiological" factors of peptic ulcer disease, collectively entitled "aggressive" such as:

- 1 - endogenous factors (heredofamilial, neurohormonal, psychodynamic) and
- 2 - exogenous factors (sociogenic, nourishing, toxic

hormonais, psicodinâmicos), e

2 - fatores exógenos (sociogênicos, alimentares, tóxicos ou farmacológicos e infecciosos).

Não devemos esquecer que estas condições, que atendem coletivamente à denominação sindrômica "doença ulcerosa péptica" e incluem entidades nosológicas tais como úlcera duodenal, úlcera gástrica benigna, gastrite crônica tipo B, esofagite de refluxo, duodenite erosiva, bulbite péptica, não constituem uma doença, e sim um complexo de doenças que têm em comum o local, a intensidade e a profundidade variáveis de hiperemia, erosão e exulceração de segmentos do trato digestivo superior.

Por outro lado, é possível que novas pesquisas revelem etiologias outras, tão desconhecidas no presente quanto o era o próprio *Helicobacter* há pouco mais de dez anos.

or pharmacologic and infectious).

We must not forget that these conditions, which respond collectively to the syndromic denomination of "peptic ulcer disease", and include nosologic entities such as: duodenal ulcer, benign gastric ulcer, type B chronic gastritis reflux esophagitis, erosive duodenitis, peptic bulbitis, does not constitute a disease, but a complex of diseases having in common the variable site, extent and severity of hyperemia, erosion and ulceration of the upper digestive tract.

On the other hand, it is possible that further researches may disclose other etiologies as presently unknown as the *Helicobacter* itself was, a little more than ten years ago.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ahmed SZ, Levine M, Finkbinder RB. The seasonal incidence of complications from peptic ulcer. *Annals of Internal Medicine* 59:165-171, 1963.
2. Aird I, Bentall HH, Mehigan JA, Roberts JAF. The blood groups in relation to peptic ulceration and carcinoma of colon, rectum, breast and bronchus. *British Medical Journal* II:315-321, 1954.
3. Alexander F. *Psychosomatic Medicine*, Norton, New York, 1950.
4. Alp MM, Court JH, Kerr Grant A. Personality patterns and emotional stress in the genesis of gastric ulcer. *Gut* 11:773-777, 1970.
5. Blum RA, Hunt RH, Kidd SL, Jennings DE, Gresky Rose P. Pharmacodynamics of various doses of lansoprazole (LAN). Apresentação à 59ª Reunião Científica do American College of Gastroenterology, San Francisco, 1994.
6. Bradley RL, Bradley EJ. Seasonal incidence of complications of perforated ulcer. *American Journal of Surgery* 111:543-547, 1966.
7. Braverman DZ, Moralli GA, Patz JK, Jacobsohn WZ. Is duodenal ulcer a seasonal disease? A retrospective endoscopic study of 3105 patients. *American Journal of Gastroenterology* 87:1591-1593, 1992.
8. Boles RS, Westermann MP. Seasonal incidence and precipitating causes of hemorrhage from peptic ulcer. *Journal of the American Medical Association* 156:1379-1383, 1954.
9. Coelho LGV, Passos MCF, Chausson Y. Duodenal ulcer and eradication of *Helicobacter pylori* in a developing country: an 18-month follow-up study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 27:362-367, 1992.
10. Dresner DM, Nemer RL, Peterson RB, Duntzman TD, Coyle W, Lawson JM. Efficacy of various doses of ciprofloxacin in the eradication of *Helicobacter pylori*. Apresentado à 59ª Reunião Científica do American College of Gastroenterology, San Francisco, 1994.
11. Feldman EJ, Elashoff JD, Samloff IM, Grossman MI. Psychologic stress and duodenal ulceration. *New England Journal of Medicine* 302:1206, 1980.
12. Fich A, Goldin E, Zimmerman J, Rachmilevitz D. Seasonal variations in the frequency of endoscopically diagnosed duodenal ulcer in Israel. *Journal of Clinical Gastroenterology* 10:380-382, 1988.
13. Gardiner GC, Pinsky W, Myerson RM. The seasonal incidence of peptic ulcer activity-fact or fancy? *American Journal of Gastroenterology* 45:22-28, 1966.
14. Gudmund-Hoyer E, Jensen KB, Krag E, Rask-Madsen J, Rahbeck I, Rune SJ, Wulff HR. Prophylactic effect of cimetidine in duodenal ulcer disease. *British Medical Journal* I:1095-1097, 1978.
15. Hall WH, Read RC, Mesard L, Lee LE, Robinette CD. The calendar and duodenal ulcer. *Gastroenterology* 62:1120-1124, 1972.
16. Korman M. Concepts and controversy in gastroenterology: case 1: even simple ulcers become tricky. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*

- 22 (supl. 132):9, 1987.
17. Kurata JH, Haile BM. Racial differences in peptic ulcer disease: factor or myth? *Gastroenterology* 83:166-172, 1982.
 18. Kurata JH, Honda GD, Frankl H: Hospitalization and mortality rates for peptic ulcers: a comparison of large HMO and US data. *Gastroenterology* 83:1008-116, 1982.
 19. Langman MJS. ABO blood groups and gastrointestinal function. *Gut* 11:796-798, 1970.
 20. Lówy A, Dworken B, VanHorn K, Schwarz SM, Lebovics E, Heir S, Bennet Clark S. Metronidazole resistance in *Helicobacter pylori* infection: incidence and characteristics. Apresentado à 59ª Reunião Científica do American College of Gastroenterology, San Francisco, 1994.
 21. Marshall BJ. *Helicobacter pylori*. *American Journal of Gastroenterology* 89:S116-128, 1994.
 22. Moschovits MI, Kenikoff FM, Arber N, Peled Y, Santo M, Bujanover Y. Seasonal variation in the frequency of *Helicobacter pylori* infection: a possible cause of the seasonal occurrence of peptic ulcer disease. *American Journal of Gastroenterology* 89:731-733, 1994.
 23. Ozilkan E, Koseoglu T, Telatar H. Absence of seasonal fluctuations in peptic ulcer activity. *American Journal of Gastroenterology* 89:955-956, 1994.
 24. Palmas F, Andriulli A, Canepa G, Gardino L, Boero M, Rocca G, Verme G. Monthly fluctuations of active duodenal ulcers. *Digestive Disease Sciences* 29:983-987, 1994.
 25. Penston JG, Dixon JS, Boyd EJ, Wormsley EJ. A placebo-controlled investigation of duodenal ulcer recurrence after withdrawal of long term treatment with ranitidine. *Alimentary Pharmacology & Therapy* 7:259-265, 1993.
 26. Peters MN, Richardson CT. Stressful life events, acid hypersecretion and ulcer disease. *Gastroenterology* 84:114-119, 1983.
 27. Piper DW, Greig M, Landecker KD, Shinnors J, Walter S, Canalese J. Analgesic intake and chronic gastric ulcer. Acute gastrointestinal hemorrhage. Personality traits and social class. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 70(supl. 7):11-15, 1977.
 28. Piper DW, Greig M, Shinnors J, Thomas J, Crawford J. Chronic gastric ulcer and stress: a comparison of an ulcer population with a control population regarding stressful events over a lifetime. *Digestion* 18:303-309, 1978.
 29. Piper DW, McIntosh JH, Ariotti DE, Calogiuri JV, Brown RW, Shy CM. Life events and chronic duodenal ulcer: a case control study. *Gut* 22:1011-1017, 1981.
 30. Rose DM. Air traffic controller health change study. Report to Federal Aviation Administration under contract N FA7 3WA-3211, 1978.
 31. Salera M, Taroni F, Miglioli M, Santini D, DiFebo G, Baldi F, Barbara C. Long term effects and after-effects of cimetidine in duodenal ulcer patients. *Italian Journal of Gastroenterology* 11:49-52, 1979.
 32. Thomas J, Greig M, Piper DW. Chronic gastric ulcer and life events. *Gastroenterology* 78:905-911, 1980.
 33. Tzagournis M. Seasonal and monthly incidence of peptic ulcer. *Journal of the American Medical Association* 193:972-975, 1965.
 34. Weiner H, Thaler M, Reiser MF, Mirsky IA: Etiology of duodenal ulcer: relation of specific psychological characteristics to rate of gastric secretion (serum pepsinogen). *Psychosomatic Medicine* 19:1-10, 1957.
 35. Wolff S, Wolff HG. *Human Gastric Function*. Oxford University Press, New York, 1943.

Julio Studart de Moraes

Presidente da Policlínica Geral do Rio de Janeiro, RJ.