

Úlcera Péptica

Autoria: Federação Brasileira de Gastroenterologia

Elaboração Final: 31 de janeiro de 2003

Participantes: Coelho LGV

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIAS:

Revisão da literatura e consensos.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS:

Orientar o diagnóstico e tratamento de pacientes com úlcera péptica.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

A úlcera péptica era, até recentemente, considerada uma doença de etiologia desconhecida, de evolução em geral crônica, com surtos de ativação e períodos de acalmia, resultantes de perda circunscrita de tecido em regiões do trato digestivo capazes de entrar em contato com a secreção cloridropéptica do estômago. É diferenciada das erosões pelo fato destas não atingirem a submucosa e, portanto, não deixarem cicatriz ao se curarem.

A identificação e isolamento do *Helicobacter pylori* (HP) proporcionou um enorme desenvolvimento em nossos conhecimentos acerca da úlcera péptica¹(C). A infecção gástrica pelo HP é hoje responsável por mais de 95% dos casos de úlcera duodenal e 80% dos portadores de úlcera gástrica²(D). O uso de antiinflamatórios constitui a segunda causa, especialmente na população mais idosa e, mais raramente, outras etiologias podem estar associadas como gastrinoma (Síndrome de Zollinger-Ellison) e forma duodenal de doença de Crohn (Tabela 1)³(D).

HP E ÚLCERA DUODENAL

Os mecanismos pelos quais um microrganismo que sobrevive apenas em contato com epitélio gástrico lesa com mais frequência o duodeno que o próprio estômago têm sido progressivamente

Tabela 1

Causas de úlcera péptica ³ (D)
Causas comuns
Infecção por HP
Uso de AINEs
Causas raras
Síndrome de Zollinger-Ellison
Hiperparatiroidismo
Doenças granulomatosas (doença de Crohn, sarcoidose)
Neoplasias (carcinoma, linfoma, leiomioma, leiomiiosarcoma)
Infecções (tuberculose, sífilis, herpes simples, citomegalovírus)
Tecido pancreático ectópico

aclarados. A infecção do antro gástrico pelo *H. pylori* induz uma hipersecreção ácida através da inibição das células produtoras de somatostatina e conseqüente aumento da liberação de gastrina pelas células G do antro gástrico. Como conseqüência desta maior oferta de ácido ao duodeno, haverá o desenvolvimento (ou ampliação se preexistentes) de áreas de metaplasia gástrica no duodeno, as quais, então, poderão ser colonizadas pelo HP levando à duodenite e, eventualmente, úlcera duodenal⁴(B). Fatores genéticos e ambientais, além daqueles relacionados à virulência do microrganismo, poderão afetar a fisiologia gástrica e o desfecho da doença.

HP E ÚLCERA GÁSTRICA

Também aqui a identificação do HP tem permitido um grande avanço na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos. Considera-se HP responsável por 70% a 80% das ulcerações gástricas. Esta menor prevalência da bactéria na úlcera gástrica em relação à duodenal está relacionada à maior freqüência de úlceras associadas ao uso de antiinflamatórios não-esteróides (AINEs)⁵(D).

As úlceras gástricas tendem a ocorrer em mucosa não secretora de ácido ou próximas à junção com a mucosa não secretora. Mesmo quando ocorrem na região alta da pequena curvatura, elas incidem em mucosa não secretora. Nesta circunstância, a pangastrite induzida pelo HP é a responsável pelas alterações metaplásicas que transformam a mucosa secretora em não secretora⁶(D).

As evidências do papel do HP na úlcera péptica provêm dos ensaios terapêuticos que demonstram que a erradicação do microrganismo se acompanha de cura do processo ulceroso

gástrico ou duodenal na imensa maioria dos pacientes, e a recidiva da diátese ulcerosa só ocorre na presença de falha na erradicação ou recidiva do processo infeccioso⁷(B) ^{8,9}(D).

QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

Em relação à sintomatologia da úlcera péptica, o conceito tradicional do padrão doloroso baseia-se na assertiva de que a acidez gástrica produz dor e sua neutralização a alivia. É por todos conhecida a dor epigástrica, tipo queimação, com ritmicidade, ou seja, com horário certo para seu aparecimento, guardando íntima relação com o ritmo alimentar, ocorrendo 2 a 3 horas após a alimentação ou à noite, e cedendo com o uso de alimentos ou alcalinos. Um fator discriminante importante é a ocorrência de dor noturna, acordando o paciente à noite, entre meia-noite e 3 horas da manhã. Tal sintoma aparece em aproximadamente 2/3 dos ulcerosos duodenais, mas é também encontrado em pacientes dispépticos funcionais. Importante salientar ainda o caráter periódico da dor epigástrica, durando vários dias ou semanas, desaparecendo a seguir por semanas ou meses, para reaparecer meses ou anos depois, com as mesmas características anteriores. A sensibilidade e a especificidade dos sintomas clínicos para o diagnóstico de úlcera péptica variam de país para país¹⁰(D).

Importante salientar que 30% a 40% dos pacientes portadores de úlcera péptica têm familiares de primeiro grau acometidos pela doença. Quando não tratada, as complicações podem ocorrer em até 30% dos pacientes e incluem a hemorragia digestiva alta (20%) manifestada por melena, hematêmese ou por perda de sangue oculto nas fezes, a perfuração (6%) e

a obstrução piloro-duodenal (4%). Curiosamente, em 10% dos ulcerosos a hemorragia é a primeira manifestação da doença e em um terço dos pacientes com úlcera perforada o episódio perforativo constituiu o primeiro sintoma da doença¹¹(D).

A confirmação diagnóstica é realizada através da endoscopia digestiva alta que, além de mais sensível que a radiologia, permite a realização de biópsias¹²(D). Os testes de secreção gástrica, dosagem de gastrina sérica e eco-endoscopia são utilizados apenas em situações especiais ou em ambiente de investigação clínica. Paralelo ao diagnóstico da cratera ulcerosa, impõe-se a pesquisa da presença do HP, que pode ser efetuada durante o procedimento endoscópico, por pesquisa histológica ou pelo teste da urease, ou por meios não invasivos como o teste respiratório com uréia marcada com carbono 13 ou 14, determinação de antígenos fecais e por testes sorológicos com a pesquisa de anticorpos anti-HP¹³(D).

TRATAMENTO

Sendo a maioria das úlceras secundárias à infecção pelo HP, a abordagem terapêutica nesta eventualidade consiste, fundamentalmente, na erradicação do microrganismo. Ao se promover a erradicação do microrganismo, rapidamente se obtém a melhora da sintomatologia dolorosa, a cicatrização da cratera ulcerosa, a prevenção das recidivas e das complicações¹⁴(D).

A estratégia hoje utilizada consiste na utilização de um anti-secretor, usualmente um inibidor de bomba protônica ou citrato de ranitidina bismuto (RBC), associado a dois antibacterianos por um período de 7 a 10 dias, sendo que a tendência atual é tratar inicialmente

durante apenas sete dias^{15,16}(D)¹⁷(A). Estudos têm comprovado que, habitualmente, não é necessário prolongamento do uso de anti-secretores após o final do tratamento para erradicação¹⁸(A). Constituem exceções a esta recomendação o tratamento antibacteriano logo após episódio de hemorragia digestiva ou cirurgia para úlcera perforada, condições de potencial gravidade, no qual se recomenda o uso de anti-secretores por quatro a oito semanas depois do tratamento de erradicação visando a obtenção de cicatrização, mesmo em situações em que o microrganismo possa não ter sido erradicado¹⁵(D). A Tabela 2 exhibe as opções terapêuticas mais eficazes entre nós.

O controle de cura da infecção deve ser realizado no mínimo um mês após o final do tratamento (preferencialmente dois a três meses). O teste respiratório com uréia marcada com carbono 13 ou 14 constitui o método não invasivo ideal para realizar o controle da erradicação. É altamente sensível e específico e de custo moderado¹⁹(A). Deve-se evitar o exame em pacientes em uso de anti-secretores, especialmente os inibidores de bomba protônica ou antimicrobianos na semana precedente ao exame, para se evitar a possibilidade de falso-negativos. A sorologia não é um método útil no controle de erradicação do HP. Nos pacientes portadores de úlcera gástrica, persiste imprescindível a realização de endoscopia digestiva de controle da lesão ulcerosa e coleta de material para estudo histológico confirmando a benignidade da lesão e a situação do HP.

A possibilidade de reinfeção após um tratamento bem sucedido é possível, porém pouco freqüente, sendo estimada em 2% a 3% ao ano em estudos de acompanhamento a longo prazo realizados entre nós²⁰(B). Em caso de falha

Tabela 2

Opções terapêuticas na erradicação do HP
1) Inibidor de bomba protônica (omeprazol 20 mg ou lansoprazol 30 mg ou pantoprazol 40 mg ou rabeprazol 20 mg ou esomeprazol 20 mg) ou RBC + Claritromicina 500 mg + Amoxicilina 1.000 mg, duas vezes por dia por sete ou dez dias
Constitui um dos regimes mais empregados de todo o mundo, com índices de erradicação próximos a 90% ^{15,16} (D) ¹⁷ (A). Bem tolerado, com poucos efeitos adversos, apresenta como inconveniente seu custo ainda elevado para a população brasileira.
2) Inibidor de bomba protônica (omeprazol 20 mg ou lansoprazol 30 mg ou pantoprazol 40 mg ou rabeprazol 20 mg ou esomeprazol 40 mg) uma vez ao dia durante sete dias + Furazolidona 200 mg três vezes ao dia + Azitromicina 500 mg uma vez ao dia, durante os três primeiros dias.
Índices de erradicação próximos a 80% têm sido alcançados ²¹ (B). Bem tolerado, embora apresente efeitos adversos, especialmente náuseas em aproximadamente 30% dos pacientes. Tem custo razoável e implica em menor quantidade de comprimidos ao dia, com a azitromicina sendo ingerida à noite com o estômago vazio. Pelo efeito <i>disulfiram-like</i> da furazolidona, deve-se evitar o uso de bebidas alcoólicas 24h antes, durante e 48h após o tratamento.
3) Inibidor de bomba protônica (omeprazol 20 mg ou lansoprazol 30 mg ou pantoprazol 40 mg ou rabeprazol 20 mg ou esomeprazol 40 mg) uma vez ao dia durante sete dias + Furazolidona 200 mg duas vezes ao dia + claritromicina 500 mg duas vezes ao dia, durante sete dias.
Estudos têm demonstrado índices de erradicação próximos a 90% com este regime ²² (B).

terapêutica, utiliza-se anti-secretores em dose padrão duas vezes ao dia + subsalicilato ou subcitrato de bismuto 120 mg quatro vezes ao dia + metronidazol 500 mg três vezes ao dia + tetraciclina 500 mg quatro vezes ao dia, por um período mínimo de sete dias¹⁵(D). Falhas subseqüentes devem ser abordadas caso a caso, preferencialmente pelo especialista¹⁶(D).

ÚLCERA PÉPTICA ASSOCIADA A ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDES (AINES)

AINES são hoje considerados como uma causa estabelecida de úlcera péptica, podendo ocorrer após administração oral ou sistêmica das

drogas e com praticamente todos os anti-inflamatórios²³(B). Acredita-se que AINES promovem lesão gastroduodenal por dois mecanismos independentes, ou seja, diretamente por efeito tóxico direto, em nível epitelial, sobre os mecanismos de defesa da mucosa gastroduodenal, resultando em aumento da permeabilidade celular, inibição do transporte iônico e da fosforilação oxidativa, e, sistemicamente, enfraquecendo os mecanismos de defesa através da inibição da ciclooxigenase, enzima-chave na síntese das prostaglandinas²⁴(D). Desta forma, AINES causam uma redução significativa nos teores de prostaglandinas das mucosas. Sabe-se que as prostaglandinas E e A protegem a mucosa gástrica através de seus efeitos

estimulantes sobre a produção de muco e secreção de bicarbonato, enquanto aumentam o fluxo sanguíneo mucoso e reduzem o *turnover* celular. Recentemente, têm sido identificados dois tipos de cicloxigenase (COX): COX-1, com funções fisiológicas estabelecidas, ou seja, quando ativada, promove a produção de prostaciclina que, liberada no endotélio vascular, tem ação antitrombogênica, enquanto, na mucosa gástrica, induz citoproteção, e COX-2, encontrada em macrófagos, fibroblastos e células epiteliais e induzida em locais de inflamação²⁵(D). O reconhecimento destes dois tipos de cicloxigenase descortina a possibilidade, a ser no futuro estudada, de que inibidores específicos COX-2 reduzam a dor e a inflamação sem lesar o estômago. A prevalência da úlcera gástrica em usuários crônicos de AINEs tem variado de 9% a 13% e, da úlcera duodenal, entre 0% e 19%. O risco relativo calculado de um usuário crônico destas drogas desenvolver úlcera gástrica ou duodenal é 46 e 8 vezes, respectivamente, maior que a população normal¹¹(D).

Os sintomas dispépticos nos usuários crônicos de AINEs são freqüentes, sendo impossível identificar clinicamente aqueles portadores de ulceração. A sintomatologia é mais comum nas primeiras semanas de tratamento, declinando com o passar do tempo, independentemente do tratamento. A úlcera induzida por AINEs produz menos sintomas que a úlcera causada por HP. De fato, 30% a 40% dos pacientes com úlceras induzidas por AINEs são assintomáticos e, entre aqueles que desenvolvem hemorragia digestiva, até 60% o fazem silenciosamente, em contraste com os 25% de hemorragias assintomáticas observadas nos não-usuários de anti-inflamatórios¹¹(D).

Como a maioria dos usuários de AINEs não apresenta complicações e se beneficia do tratamento, torna-se necessário identificar, entre o imenso número de pacientes que utilizam tais drogas, aqueles que são portadores de fatores predisponentes a complicações pelo seu uso prolongado. É improvável que algum subgrupo de usuários de AINEs esteja isento do risco de complicações advindas de seu emprego. Os fatores que cursam com risco claramente aumentado de complicações são:

- História prévia de úlcera péptica ou sangramento digestivo^{26,27}(B);
- Idade superior a 60 anos, especialmente em mulheres²⁶(B);
- Dose, duração e tipo do anti-inflamatório: quanto maior a dosagem empregada, maior o risco de complicações gastrointestinais. Existem algumas evidências sugerindo que o risco de desenvolvimento de úlcera e outras complicações depende também da duração do tratamento, sendo o primeiro mês de tratamento o período mais vulnerável para complicações²⁸(A).
- Co-administração de corticosteróides e anticoagulantes: enquanto o uso combinado de corticosteróides e AINEs está associado a um risco duas a três vezes maior de complicações gastrointestinais, o uso de anti-inflamatórios isolado reduz tal risco pela metade¹¹(D).

TRATAMENTO DA ÚLCERA ASSOCIADA A AINES

O principal mecanismo de toxicidade dos AINEs envolve a inibição da síntese de prostaglandinas com conseqüente surgimento de erosões na mucosa gastroduodenal, as quais são agravadas pela presença da secreção ácida do estômago. Assim, uma abordagem racional

para a úlcera induzida por AINEs deve incluir o emprego de anti-secretores e/ou prostaglandinas²⁴(D).

ÚLCERA PÉPTICA ASSOCIADA A GASTRINOMA OU SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON (SZE)

Descrita por Zollinger e Ellison, em 1955, esta síndrome é caracterizada por úlcera péptica de evolução tormentosa, hipersecreção acentuada de ácido pelo estômago e tumor pancreático de células não pertencentes à linhagem beta das ilhotas pancreáticas. Dividem-se em tumores esporádicos e tumores geneticamente transmitidos, associados com a neoplasia endócrina múltipla tipo1 (MEN 1). São raros, ocorrendo em caso para cada mil casos de úlcera péptica associada ao HP, com leve predomínio no sexo masculino, na faixa etária dos 30 aos 50 anos. A manifestação mais freqüente é a úlcera péptica duodenal, única ou múltipla, que ocorre em 90% a 95% dos pacientes²⁹(D). Em 20% a 25% dos casos a ulceração localiza-se mais distalmente no duodeno. A doença do refluxo gastroesofágico ocorre em até 60% dos casos e 1/3 dos pacientes apresentam diarreia aquosa, que pode preceder, por anos, o surgimento da úlcera²⁹(D) ³⁰(C).

Constituem sinais de alerta para a possibilidade de gastrinoma a presença de úlcera única ou múltipla distal à primeira porção do duodeno, úlceras de difícil controle clínico, úlceras HP negativas, úlceras recorrentes pós-operatórias, úlceras associadas a diarreia ou cálculo renal, e úlceras em pacientes com história pessoal ou familiar sugestiva de tumor de hipófise ou paratiróide. A dosagem da gastrina sérica é o método mais sensível e específico para a identificação dos pacientes com gastrinoma. Em pessoas normais e nos pacientes portadores de

úlcera duodenal clássica, os níveis de gastrina sérica de jejum variam entre 50 e 60 pg/ml, com um limite superior de normalidade variando de 100 a 150 pg/ml. No gastrinoma, os níveis de gastrina sérica se encontram acima de 150 pg/ml, comumente em torno de 1.000 pg/ml. Valores acima de 1.000 pg/ml em pacientes com achados clínicos sugerindo doença por excesso de secreção de ácido são praticamente diagnósticos de Zollinger-Elison, sendo que valores acima de 1.500 pg/ml sugerem doença já com metástases³¹(D). Quando a elevação dos níveis de gastrina não é acentuada, podemos utilizar testes provocativos através da injeção endovenosa de secretina ou da infusão de cálcio. Estabelecido o diagnóstico, deve-se tentar localizar o tumor. A ressecção cirúrgica é a chance de cura da doença. A localização da lesão primária é freqüentemente difícil, não sendo possível em 10% a 20% dos casos. No pâncreas, estão mais freqüentemente localizados na cabeça, mas em 2/3 das vezes são extra-pancreáticos, sendo que a parede duodenal é o seu sítio mais comum. Os gastrinomas duodenais são malignos em mais da metade dos casos. A inibição da secreção ácida pelo estômago é a base para o tratamento clínico.

Os bloqueadores de bomba de prótons são os agentes preferidos para cicatrizar as úlceras e controlar os sintomas dispépticos. A dose de omeprazol recomendada é de 60 mg por dia. Tem sido recomendado que a dose ideal seria a que mantém a secreção ácida menor que 10 mEq/h, 1 hora antes de ingerir a dose subsequente. O omeprazol ou, certamente, qualquer inibidor de bomba de prótons é indicado como tratamento inicial da SZE nos períodos de avaliação e estabilização dos pacientes e naqueles em que o tumor não foi localizado ou não foi ressecado. Os pacientes com lesões

metastáticas devem ser encaminhados a tratamento quimioterápico. A localização e completa extirpação do gastrinoma ocorre em aproximadamente 40% dos casos. A remoção completa do tumor é usualmente seguida de retorno da gastrina a níveis normais, redução da hipersecreção ácida pelo estômago e desaparecimento da úlcera e diarreia, havendo desta forma uma expectativa de sobrevida normal. Nos pacientes com SZE, nos quais não foi possível a retirada total do tumor, os medicamentos inibidores de bomba de prótons deverão ser administrados continuamente pelo resto da vida. A suspensão abrupta dos mesmos pode levar a recidivas graves de doença ulcerosa^{31,32}(D).

ÚLCERA PÉPTICA IDIOPÁTICA

Em uma ínfima parcela de pacientes ulcerosos não se consegue identificar a presença de HP nem o uso de ácido acetilsalicílico ou outros antiinflamatórios. Nestas circunstâncias, torna-se prudente ainda uma re-investigação cuidadosa do emprego de antiinflamatórios. Por vezes, o próprio paciente desconhece que, entre os medicamentos por ele utilizados, incluem-se aqueles de potencial gastrotóxico.

Importante também excluir com segurança a presença de HP como agente causal do quadro ulceroso, realizando, sempre que possível, sua pesquisa através de mais de um método sensível e específico de diagnóstico.

Entre as causas raras de ulceração gástrica ou duodenal, estão a síndrome de Zollinger-Ellison, a doença de Crohn de localização gastroduodenal, estados hipercalcêmicos, linfomas, mastocitose sistêmica e outras infecções por *Helicobacter heilmannii*, citomegalovírus ou herpes simples. Quando todas estas possibilidades etiológicas são afastadas, consideramos a úlcera como idiopática. Um estudo escocês envolvendo 435 portadores de úlcera péptica, após cuidadosa investigação, encontrou apenas seis pacientes em que um agente etiológico não foi definido³³(C).

Recentemente, alguns estudos têm descrito aumento da prevalência de úlceras idiopáticas, especialmente nos EUA, Canadá e Austrália, em que a prevalência da infecção por HP vem apresentando queda nas últimas décadas, porém, as explicações para este fenômeno ainda são controversas³⁴(B)³⁵(D).

REFERÊNCIAS

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1:1311-5.
2. Mégraud F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:73-88.
3. Harris A, Misiewicz JJ. ABC of the upper gastrointestinal tract: management of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2001; 323:1047-50.
4. El-Omar EM, Penman ID, Ardill JE, Chittajallu RS, Howie C, McColl KE. *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1995; 109:681-91.
5. Malfertheiner P, Leodolter A, Peitz U. Cure of *Helicobacter pylori*-associated ulcer disease through eradication. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14:119-32.
6. Van Zanten SJ, Dixon MF, Lee A. The gastric transitional zones: neglected links between gastroduodenal pathology and *Helicobacter ecology*. *Gastroenterology* 1999; 116:1217-29.
7. Rauws EA, Tytgat GN. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1990; 335:1233-5.
8. Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. *Gastroenterology* 1996; 110:1244-52.
9. Tytgat GN. Peptic ulcer and *Helicobacter pylori*: eradication and relapse. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1995; 210:70-2.
10. Petersen H, Johannessen T, Kleveland PM, Fjosne U, Dybdahl JH, Waldum HL. Do we need to listen to the patient? The predictive value of symptoms. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1988; 155:30-6.
11. Coelho LGV. Úlcera péptica gastroduodenal. In: Dani R, editor. *Gastroenterologia essencial*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p.132-46.
12. Cotton PB, Shorvon PJ. Analysis of endoscopy and radiography in the diagnosis, follow-up and treatment of peptic ulcer disease. *Clin Gastroenterol* 1984; 13:383-403.
13. Coelho LGV. *H. pylori* e doenças gastroduodenais. In: Mincis M, editor. *Gastroenterologia e hepatologia*. 2ª ed. São Paulo: Lemos Editorial e Gráfica; 2002. p. 331-58.
14. Labenz J. Consequences of *Helicobacter pylori* cure in ulcer patients. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14:133-45.
15. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht

- 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:167-80
16. Coelho LG, Leon-Barua R, Quigley EM. Latin-American Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection. Latin-American National Gastroenterological Societies affiliated with the Inter-American Association of Gastroenterology (AIGE). *Am J Gastroenterol* 2000; 95:2688-91.
17. Lind T, Veldhuyzen van Zanten S, Unge P, Spiller R, Bayerdorffer E, O'Morain C, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: the MACH I study. *Helicobacter* 1996; 1:138-44.
18. Tulassay Z, Kryszevski A, Dite P, Kleczkowski D, Rudzinski J, Bartuzi Z, et al. One week treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates *Helicobacter pylori* and heals patients with duodenal ulcer disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:1457-65.
19. Megraud F, Burette A, Glupczynski Y, Fiocca R, Logan R, Quina M, et al. Comparison of tests for assessment of *Helicobacter pylori* eradication: results of a multi-centre study using centralized facility testing. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12:629-33.
20. Coelho LG, Passos MC, Cunha FA, et al. *Helicobacter pylori* reinfection rates and serological evaluation in a 6.4 years follow-up study from an emerging country. *Gut* 1999; 45 (Suppl 111): A110.
21. Coelho LG, Vieira WLS, Passos MCF et al. Azithromycin, furazolidone, and omeprazole: a promising low-dose, short-term, anti-*H. pylori* triple therapy. *GED - Gastroenterol e Endosc Dig* 2002; 21:117-22.
22. Dani R, Queiroz DM, Dias MG, Franco JM, Magalhaes LC, Mendes GS, et al. Omeprazole, clarithromycin and furazolidone for the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:1647-52.
23. Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Shi H, Hatoum HT, Fries JF. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis a prospective observational cohort study. *Arch Intern Med* 1996; 156:1530-6.
24. Wallace JL. How do NSAIDs cause ulcer disease? *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14:147-59.
25. Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999; 353:307-14.
26. Fries JF, Miller SR, Spitz PW, Williams CA, Hubert HB, Bloch DA. Toward an epidemiology of gastropathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Gastroenterology* 1989; 96:647-55.
27. Holvoet J, Terriere L, Van Hee W, Verbist L, Fierens E, Hautekeete ML. Relation of upper gastrointestinal bleeding to nonsteroidal antiinflammatory drugs and aspirin: a case control study. *Gut* 1991; 32:730-4.

28. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 115:787-96.
29. DelValle J, Yamada T. Zollinger-Ellison syndrome. In: Yamada T, editor. *Textbook of gastroenterology*, 2nd ed Philadelphia: JB Lippincot; 1995. p.1430-45.
30. Richter JE, Pandol SJ, Castell DO, McCarthy DM. Gastroesophageal reflux disease in the Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Intern Med* 1981; 95:37-43.
31. Franco JMM, Castro LP. Gastrinoma (Síndrome de Zollinger-Ellison). In: Coronho V, Petroianu A, Santana EM, Pimenta LG, editors. *Tratado de endocrinologia e cirurgia endócrina*, Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2001. p. 884-8.
32. Orloff SL, Debas HT. Advances in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Surg Clin North Am* 1995; 75:511-24.
33. McColl KE, El-Nujumi AM, Chittajallu RS, Dahill SW, Dorrian CA, el-Omar E, et al. A study of the pathogenesis of *Helicobacter pylori* negative chronic duodenal ulceration. *Gut* 1993; 34:762-8.
34. Ciociola AA, McSorley DJ, Turner K, Sykes D, Palmer JB. *Helicobacter pylori* infection rates in duodenal ulcer patients in the United States may be lower than previously estimated. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1834-40.
35. Peura DA. The problem of *Helicobacter pylori*-negative idiopathic ulcer disease. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14:109-17.