

21 - Úlcera péptica e a ilusão do conhecimento

um exemplo de falácia das evidências em medicina

Joffre Marcondes de Rezende

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

REZENDE, JM. *A sombra do plátano: crônicas de história da medicina* [online]. São Paulo: Editora Unifesp, 2009. Úlcera péptica e a ilusão do conhecimento: um exemplo de falácia das evidências em medicina. pp. 201-220. ISBN 978-85-61673-63-5. Available from SciELO Books <<http://books.scielo.org>>.



All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 Unported.

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença Creative Commons Atribuição - Uso Não Comercial - Partilha nos Mesmos Termos 3.0 Não adaptada.

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Unported.

*Úlcera Péptica e a Ilusão do Conhecimento:
Um Exemplo de Falácia das Evidências em Medicina**



Caricatura de Charles Émile Jacque (1813-1894).

Na era atual o modelo vigente da práxis médica é a chamada “medicina baseada em evidências”.

É preciso compreender o conteúdo heurístico da palavra evidência. Há uma tendência em considerar “evidência” unicamente como expressão de uma verdade incontestável, como ocorre na matemática e nas ciências exatas, mas esta não é a única acepção da palavra. Segundo os nossos léxicos, significa também indício, indicação, probabilidade de que algo seja verdadeiro; é esta a acepção que se aplica à medicina, em que as verdades são sempre relativas e provisórias, dependentes, na maioria das vezes, de aparências e interpretações. De certo modo, a medicina sempre se baseou em evidências, seja na construção das hipóteses diagnósticas, seja na interpretação etiopatogênica das doenças que direciona a conduta terapêutica. Muitas evidências são falhas, ilusórias ou incompletas e são logo ultrapas-

* Conferência proferida no XII Congresso Brasileiro de História da Medicina. Curitiba, 7-10 nov. 2007.

sadas por outras mais consentâneas com a evolução dos conhecimentos científicos. A história da úlcera péptica é um exemplo da falácia de muitas evidências em medicina.

A úlcera péptica é uma doença milenar, que acompanha o homem desde a pré-história, porém o seu reconhecimento como entidade mórbida é relativamente recente. Nas antigas civilizações há apenas referências a sintomas que poderiam ser a ela atribuídos, especialmente a hematêmese e melena.

Na escrita cuneiforme da civilização mesopotâmica foram encontradas plaquetas de barro com a menção ao “estômago que arde”, ao “fogo do estômago”, o que era atribuído ao demônio Ekimu (Aquiola, Garcia-Guerra e Montiel, 1987).

No papiro de Ebers da civilização egípcia há uma passagem que faz alusão à presença de sangue no estômago e sua eliminação pela boca ou pelas fezes, “que tem o aspecto de sangue cozido de porco” (Leca, 1971, p. 187).

Descrição mais completa e sugestiva de úlcera péptica vamos encontrar na medicina hipocrática, no livro “Peri Nouson II” do *Corpus Hippocraticum*. Com a denominação de melaina, o autor assim descreve os sintomas da doença:

O doente vomita um material escuro como uma borra, ora sanguinolento, ora como zurrapa, ora como vinagre acre, ora mucoso ou biliar. Quando o vômito é escuro e sanguinolento, tem odor de sangue, a garganta e a boca ficam ardendo e os dentes ásperos; o material vomitado em contato com a terra produz efervescência. Após o vômito, o paciente sente-se melhor por pouco tempo; não suporta permanecer em jejum, nem alimentar-se em demasia; quando em jejum ocorrem borborigmos; após alimentar-se sente desconforto no abdome. [Versão em português baseada nas traduções clássicas de Littré em francês (Hipócrates, 1934, p. 136) e de Potter em inglês (Hipócrates, 1988, p. 329)].

Galeno (século II d.C.) considerava a úlcera como consequência e não como causa de enfermidade. Em seu livro “Dos Lugares Afetados” faz referência a dores mordicantes e corrosivas nas regiões do estômago e diferencia a dor do estômago, que se localiza na parede anterior do abdome, da dor esofágica, de localização dorsal. Menciona ainda ocorrência de vômitos negros e de hematêmese (Galeno, 1856, pp. 646-649).

Na medicina árabe, Avicena (século x), na sua obra magna *Canon da Medicina*, capítulo 13, faz referência a fezes negras, que atribui à bile negra, e acrescenta que a eliminação pelo reto de pura bile negra, é sinal de morte iminente (Avicena, 1999, p. 347).

Somente a partir do século xvi as ulcerações gástricas passaram a despertar maior interesse, com as observações anatomopatológicas em necrópsias e especulações teóricas sobre a sua etiopatogenia.

Jean Fernel (1577) referiu-se à úlcera do estômago como resultado de um abscesso ou da ingestão de uma substância cáustica ou de um medicamento séptico ou tóxico (Aquiola, Garcia-Guerra e Montiel, *op. cit.*).

Paracelso (1583), que se opunha à doutrina dos quatro humores da medicina hipocrática, incluía as doenças do estômago no grupo por ele denominado de doenças “tartáricas”, resultantes da deposição e precipitação nos órgãos de uma substância mineral semelhante ao tártaro que se deposita nos dentes. Atribuía todos os padecimentos gástricos ao depósito de tártaro na parede do estômago: “Podeis observar que o ardor, a plenitude e outras enfermidades se comportam como se uma massa estivesse ali como uma pedra de moinho ou um fogo, ou um tição de lenha: todos os sintomas provêm do tártaro” (Paracelso, 1945, pp. 264-273).

A primeira descrição de um caso de úlcera gástrica em paciente acompanhado em vida e comprovada em autópsia, se deve a Marcello Donatus em 1586. Em seu registro refere que a úlcera se localizava próxima ao piloro. Ele atribuiu a causa da úlcera a humores ardentes e acres resultantes da incapacidade do estômago de realizar suas funções digestivas (Aquiola, Garcia-Guerra e Montiel, *op. cit.*; Morton, 1983).

No correr do século xvii as autópsias se tornaram mais frequentes e a úlcera gástrica passou a ser relatada em maior número de casos por vários patologistas.

No século xviii, a partir da memorável obra de Morgagni, *De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagatis*, já se distinguia a úlcera causada por agentes externos das úlceras de causas endógenas produzidas por alterações do próprio organismo.

Ao final do século xviii, mais precisamente em 1793, Baillie nos legou a melhor descrição da úlcera gástrica, distinguindo duas modalidades de úlceras: a primeira, semelhante às que se encontram em outras regiões do or-

ganismo, e a segunda, mais comum, de aspecto particular, em que “os bordos não são irregulares e a mucosa limítrofe tem aspecto normal. Dir-se-ia que resultam de uma ferida recente, feita por um instrumento cortante, e cujos bordos apresentam limites uniformes em volta de sua escavação” (Mathieu, Scencert, Tuffier *et. al.*, 1913, pp. 486-502).

No século XIX têm início os estudos que individualizaram definitivamente a úlcera gástrica como uma doença distinta de outras lesões do estômago. Jean Cruveilhier, patologista francês, em seu tratado *Anatomie Pathologique du Corps Humain* (1830) denominou-a “úlcera simples crônica do estômago” e assim a descreveu:

A úlcera simples crônica do estômago consiste em uma perda espontânea de substância, ordinariamente circular, de dimensões variáveis. Quase sempre única, ocupa habitualmente a pequena curvatura ou a parede posterior do estômago. [...] Sua marcha é lenta e progressiva; estende-se na superfície, mas tende principalmente a evoluir em profundidade (Major, 1959, pp. 629-632).

Cruveilhier voltou a expor seus achados anatomopatológicos em 1836 em uma monografia intitulada *Sobre a Úlcera Simples Crônica do Estômago*, que, daí por diante, passou a ser chamada na França de “úlcera de Cruveilhier”. Sobre a sua etiopatogenia, declara: “a causa da úlcera simples permanece envolta em profunda obscuridade”.

Na Áustria, Rokitansky descreveu a úlcera gástrica em numerosas autópsias, e por isso a mesma ficou conhecida na medicina germânica pelo epônimo de “úlcera de Rokitansky” (Aquiola, Garcia-Guerra e Montiel, *op. cit.*).

A úlcera duodenal foi descrita pela primeira vez por Hamberger em 1746, porém a sua identidade etiopatogênica com a úlcera gástrica só ocorreu posteriormente (Morton, *op. cit.*).

No século XIX há várias referências à úlcera duodenal, destacando-se a de Kraus, em 1865, que registrou sua maior frequência no homem que na mulher e sua localização preferencial na primeira porção do duodeno, donde proveio a designação de “úlcera bulbar” (*Idem*).

Somente no século XX a úlcera duodenal mereceu a devida atenção, graças sobretudo aos trabalhos de Moynihan em 1910. Baseado em sua experiência de cirurgião verificou que a úlcera duodenal era quatro a cinco

vezes mais frequente que a úlcera gástrica nos pacientes operados. Outros cirurgiões confirmaram os achados de Moynihan e a partir de então a úlcera duodenal e a úlcera gástrica passaram a ser consideradas uma mesma doença, dando origem às denominações de “úlcera gastroduodenal” e “úlcera péptica”. A sintomatologia da úlcera gástrica foi bem descrita por Brinton em 1857 e por Trousseau em 1861, porém a distinção entre os sintomas da úlcera gástrica e os da úlcera duodenal se deve a Moynihan em 1910 (Aquiola, Garcia-Guerra e Montiel, *op. cit.*; Morton, *op. cit.*).

Após a aquisição dos conhecimentos anatomoclínicos sobre a úlcera péptica no século XIX e início do século XX, fazia-se necessário investigar a sua etiopatogenia. Sem uma exata compreensão da causa e da patogênese da doença ulcerosa seria difícil estabelecer uma orientação racional de seu tratamento.

Duas correntes de pensamento se posicionaram a respeito: a primeira que considerava a úlcera uma lesão primária de natureza meramente local, e a segunda que admitia tratar-se de manifestação secundária a uma condição mórbida de natureza sistêmica.

Das duas correntes de pensamento nasceram várias teorias, todas baseadas em aparentes evidências. Em todas elas, atribuía-se a participação do suco gástrico na formação e progressão da úlcera. A importância conferida ao ácido clorídrico pode ser sintetizada no conhecido aforismo de Schwartz: “sem ácido não há úlcera” (Freedberg e Baron, 1940, pp. 443-445). O que não se conhecia e a todos preocupava era saber qual ou quais as causas determinantes do enfraquecimento da mucosa gástrica ou duodenal em determinados locais, dando origem à lesão inicial e sua evolução para úlcera típica.

Teoria Vascular

Foi a primeira teoria para explicar a origem da úlcera gástrica; data do século XIX, formulada por dois eminentes patologistas: Rokitansky, na Áustria, e Virchow, na Alemanha. Rokitansky dava como causa a estase venosa e a hemorragia intersticial secundárias à inflamação ou traumatismo local. Virchow admitia tratar-se de endarterite, trombose e embolia das artérias nutridoras da mucosa gástrica.

Experimentos originais que pareciam confirmar a patogênese defendida por Virchow foram realizados por outros investigadores injetando na aorta de coelhos substâncias como cera, cromato de chumbo e tinta da China, que provocavam ulcerações intestinais. A hipótese de embolia foi reforçada pela observação de Eiselberg, em 1899, da ocorrência de ulcerações gástricas e duodenais hemorrágicas em pacientes submetidos a intervenções cirúrgicas no mesentério. Ainda em apoio da teoria vascular, diversos autores relataram a presença de arteriosclerose em elevado número de portadores de úlcera péptica (Aquiola, Garcia-Guerra e Montiel, *op. cit.*).

Esta teoria ainda era aceita no século XX com base em estudos anatômicos da vascularização da parede gástrica, os quais relacionavam a localização mais frequente da úlcera na pequena curvatura gástrica e no bulbo duodenal em razão da menor irrigação sanguínea nessas regiões.

Teoria Inflamatória

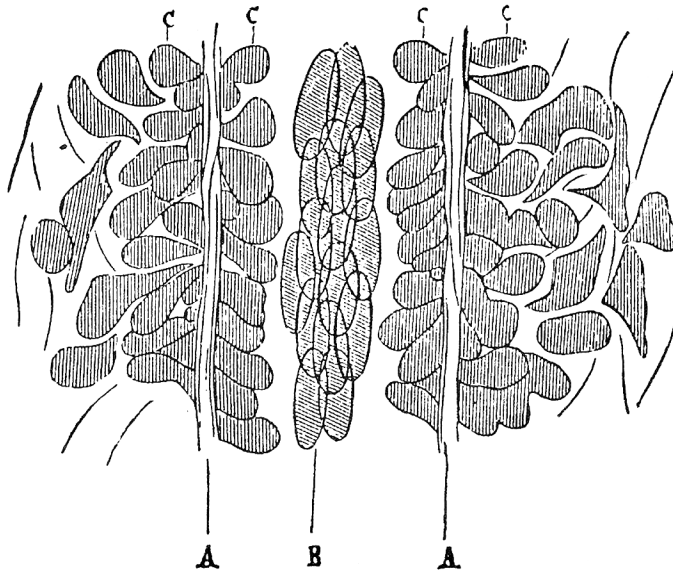
Segundo esta teoria, a úlcera seria consequência de uma inflamação da mucosa gástrica ou duodenal. Os seus defensores apoiavam-se na concomitância da úlcera com a gastrite ou duodenite, ora na adjacência da lesão, ora afastada da mesma. Para Cruveilhier, a inflamação iniciava-se nos folículos linfáticos do estômago.

Outros autores explicavam a formação da úlcera como decorrente da infiltração de leucócitos na mucosa gástrica e duodenal, produzindo microabscessos que, ao se abrirem na superfície da mucosa, provocavam perda de tecido em locais que ficariam expostos à ação péptica do suco gástrico, dando origem à úlcera.

Em apoio desta teoria, Cohnheim documentou em 1913 a diapedese leucocitária do vaso para o tecido intersticial perivascular da submucosa (Cohnheim, 1873), conforme ilustra o desenho ao lado.

Teoria Mecânica

A observação de que a maioria das úlceras se localizam na pequena curvatura do estômago, piloro e bulbo duodenal foi o argumento utilizado pelos defensores da teoria mecânica, dentre os quais Aschoff (1918), Gruber (1922) e



A. parede vascular; B. hemácias; C. leucócitos.

outros (Aquiola, Garcia-Guerra e Montiel, *op. cit.*). O bolo alimentar percorre o estômago pela pequena curvatura, de onde o termo em alemão *magenstrasse*, utilizado desde o início do século xx para designar o trajeto do alimento e cuja tradução em português é “rua gástrica” ou “corredor gástrico.”

Pequenos traumatismos produzidos pelos alimentos ou a dificuldade de sua progressão poderiam causar erosões na mucosa gástrica ou duodenal, resultando na formação de uma úlcera típica por ação do suco gástrico.

Uma das demonstrações da ação mecânica na formação da úlcera consistiu na produção de lesões nas proximidades do piloro em novilhos alimentados por forragem seca, o que não era observado em bezerros ainda em fase de amamentação (Boas, 1928, pp. 502-514).

Segundo a teoria mecânica, fatores que atuam externamente também poderiam estar envolvidos na gênese da úlcera, relacionados com a postura ou compressão na região da cintura.

As primeiras gastroscopias com aparelhos rígidos ou semiflexíveis evidenciaram a presença de erosões na mucosa gástrica em pacientes com e sem úlcera típica, o que vinha reforçar o conceito de lesão mecânica inicial na gênese da úlcera.

Teoria Infecçiosa

Böttcher, em 1874, descreveu em autópsias a presença de micrococos e leptotrix nos bordos da úlcera péptica (Aquiola, Garcia-Guerra e Montiel, *op. cit.*). Poderia tratar-se apenas de uma infecção secundária, porém ele interpretou ao contrário, como sendo a infecção a causa da úlcera. Para testar esta hipótese outro pesquisador injetou em animais de experiência estreptococos e estafilococos por via peritonial e obteve ulcerações gástricas.

Rosenow realizou experimentos análogos, injetando em animais estreptococos colhidos dos bordos da úlcera péptica excisada, bem como de focos da garganta de portadores de úlcera e produziu igualmente ulcerações gástricas de aspecto semelhante à úlcera espontânea. Além desses achados experimentais, alguns clínicos favoráveis à teoria infecciosa, passaram a relatar maior frequência de úlceras em portadores de tuberculose, febre tifoide e sífilis (Rosenow, 1923, pp. 248-268). Outra observação condizente com esta teoria foi referida por Crohn e Schwartzmann, a de que as infecções respiratórias coincidiam com os episódios de recidiva da úlcera (Crohn e Schwartzmann, 1927, p. 49).

Por influência de Rosenow, a teoria infecciosa ganhou novos adeptos, sobretudo norte-americanos, que passaram a atribuir a patogênese da úlcera à infecção da mucosa gastroduodenal por via sanguínea, a partir de focos sépticos situados em outros locais do organismo, tais como em casos de amigdalite, sinusite, apendicite etc. A apendicite e a estase intestinal crônica seriam as principais fontes de bactérias ou toxinas com ação deletéria sobre a mucosa gástrica.

As úlceras que ocorrem em grandes queimados, conhecidas por “úlceras de Curling”, apesar de já terem sido relatadas anteriormente por outros autores, também foram atribuídas a um processo séptico.

Teoria Endócrina

O sistema endócrino participa da fisiologia gástrica, seja por ação direta dos hormônios sobre o estômago, seja por ação indireta através do sistema nervoso. As observações clínicas e os experimentos realizados em animais indicavam que as diversas glândulas do sistema poderiam atuar na secreção

gástrica, inibindo ou favorecendo o aparecimento da úlcera péptica. Vejamos os indícios da possível participação de cada glândula no processo.

Hipófise. Demonstrou-se que a injeção repetida de extrato da hipófise posterior ou de vasopressina em animais de experiência produziam ulcerações nas áreas comumente afetadas no homem. Nedzel interpretou o mecanismo de ação como sendo de vasoconstrição (Aquiola, Garcia-Guerra e Montiel, *op. cit.*). A injeção de ACTH, por sua vez, através da estimulação das suprarrenais, produz aumento da secreção gástrica (Shay e Sun, 1964, pp. 440-465).

Tiroide. Observou-se que a incidência da úlcera péptica em pacientes com hipertiroidismo é menor do que na população em geral, enquanto os casos de acloridria são mais frequentes. A redução da acidez gástrica foi atribuída ao estímulo do sistema nervoso simpático pelos hormônios tiroidianos (Wilkinson Jr., 1933, pp. 2097-2099).

Paratiroides. Vários autores relataram maior incidência de úlcera péptica em pacientes com hiperparatiroidismo e o efeito da paratiroidectomia na cicatrização da úlcera (Zollinger e Craig, 1964, p. 761). Não foi esclarecido se o paratormônio atua por ação direta sobre a mucosa gástrica ou indiretamente na regulação da calcemia.

Suprarrenais. A ação das suprarrenais seria através da liberação de adrenalina, de ação vasoconstritora, produzindo isquemia na mucosa gástrica. Rosembach, em 1910, injetando adrenalina diretamente na parede do estômago em animais de experiência obteve ulcerações da mucosa gástrica (Aquiola, Garcia-Guerra e Montiel, *op. cit.*). Os hormônios corticosteroides, por sua vez, têm ação estimulante sobre a secreção gástrica (Shay e Sun, *op. cit.*).

Gônadas. A relação entre os hormônios gonadais e a úlcera péptica foi presumida a partir da observação da menor incidência da úlcera no sexo feminino e da sua raridade em gestantes. Clark observou a remissão dos sintomas em mulheres portadoras de úlcera que engravidavam e a recorrência dos mesmos após o parto (Cohnheim, *op. cit.*).

Pâncreas endócrino. É fato conhecido que a hipoglicemia após a injeção de insulina aumenta a secreção gástrica via vagal. O tumor de pâncreas associado à úlcera péptica, entretanto, não é o insulinoma, e sim o gastrinoma, cujas células produzem uma quantidade elevada de gastrina que vai promover o aumento do número de células parietais e, conseqüentemente, a

hipersecreção de ácido clorídrico. Constitui a síndrome de Zollinger-Ellison descrita por estes autores em 1955.

Teoria Alérgica

O principal argumento da existência de um fator alérgico na produção da úlcera baseava-se na possibilidade de sensibilização da mucosa gastroduodenal a antígenos contidos em determinados alimentos. A observação clínica parecia confirmar esta hipótese pela associação frequente da úlcera com manifestações alérgicas no mesmo paciente, bem como pelo efeito da dieta, ao serem eliminados os alimentos tidos como responsáveis.

Experimentalmente, a sensibilização da mucosa a alérgeno alimentar foi demonstrada por Gray e Walzer na mucosa retal. A reação local consistiu em edema, hiperemia e aumento da secreção de muco. Admitiu-se que o mesmo fenômeno pudesse ocorrer na mucosa gastroduodenal, tornando-a mais suscetível à ação do suco gástrico (Gray e Walzer, 1938, p. 707).

Teoria Neurogênica

A participação do sistema nervoso na patogênese da úlcera fundamentou-se tanto em experiências em animais como na observação clínica. Experimentalmente, vários pesquisadores, desde o início do século XIX, produziram úlceras semelhantes à espontânea, atuando sobre a inervação do estômago pela secção do nervo vago e/ou do simpático, ou provocando lesões cerebrais.

Do ponto de vista clínico, o aparecimento de úlceras gástricas em pacientes com lesões ou doenças encefálicas constituía uma evidência da relação causal entre o sistema nervoso e a fisiopatologia gástrica.

Rokitansky, em 1841, registrou o achado de úlceras gástricas agudas em recém-nascidos com hidrocefalia e em casos de meningite tuberculosa.

Cushing (1932, pp. 1-34) relatou três casos de perfuração de úlcera aguda em pacientes operados de tumores intracranianos. Opper e Zimmerman (1938, p. 49), posteriormente, encontraram erosões do esôfago, estômago e duodeno em 21 pacientes com diferentes lesões encefálicas.

Experimentalmente, outros autores produziram erosões gástricas em macacos provocando lesões no hipotálamo.

Alterações do sistema nervoso autônomo foram descritas, em 1913, por Von Bergman (1913, p. 2374), em cinquenta de sessenta portadores de úlcera péptica, o que o levou a considerar a úlcera manifestação secundária de uma desarmonia do sistema neurovegetativo.

Com o decorrer do tempo a teoria neurogênica evoluiu para outra mais ampla em que os fatores psíquicos passaram a ser responsabilizados pela etiopatogenia da úlcera.

Teoria Psicossomática

Uma das primeiras referências à possível influência do psiquismo na patogenia da úlcera se deve a Brinton, em 1857, quando escreveu: “A ansiedade mental coincide tão frequentemente com a úlcera que estamos autorizados a considerá-la como possível causa imediata” (Aquiola, Garcia-Guerra e Montiel, *op. cit.*).

A demonstração de que as emoções atuam na fisiologia gástrica data do trabalho pioneiro de William Beaumont com o seu paciente Alex St. Martin, em 1825 (Beaumont, 1833).

Wolf e Wolff, em 1942, divulgaram suas experiências com um caso de gastrostomia definitiva por oclusão do esôfago. Nos bordos da fístula gástrica, exteriorizara-se um colar de mucosa gástrica que permitiu aos autores observar a influência das emoções na motilidade, vascularização e secreção do estômago. Verificaram que o sentimento de medo ou de tristeza causava palidez da mucosa gástrica e inibição da motilidade e da secreção do estômago, enquanto os sentimentos de ansiedade, hostilidade ou ressentimento acompanhavam-se de hipersecreção, hipermotilidade, ingurgitamento da mucosa, tornando-a mais frágil ao traumatismo e à ação da secreção ácido-péptica. Observaram também o papel protetor e cicatrizante do muco na mucosa gástrica (Wolf e Wolff, 1947, pp. 419-434).

Considerada como doença psicossomática, a úlcera foi também tema de estudos no campo da psicanálise. Alexander, com base na análise de nove pacientes, sendo seis de úlcera duodenal, interpretou o quadro clínico do ulceroso como uma regressão à fase infantil em que o alimento, representado pelo leite materno, traduz amor, satisfação, afeto. Por um mecanismo inconsciente, o adulto frustrado por não receber atenção e amor, converte

esta carência em necessidade de receber alimento. “O ulceroso deseja alimento, não por causa da fome orgânica, mas como símbolo de amor e afeto” (Alexander, 1934, pp. 501-539).

A doutrina de Alexander recebeu muitas críticas e não foi compartilhada nem mesmo por aqueles que consideravam a úlcera como doença psicossomática, porém tinham maior experiência no tratamento da úlcera.

Sullivan e McKell traçaram um perfil dos atributos de personalidade mais comumente encontrados em pacientes ulcerosos. Segundo estes autores, o ulceroso típico é tenso, ansioso, ativo, responsável, autoconfiante, versátil, comportando-se como um líder natural em seu meio e quase sempre bem-sucedido em seus empreendimentos. Todavia, mesmo valorizando a psicoterapia no tratamento da úlcera, ao lado do tratamento convencional, admitiram que a etiopatogenia desta enfermidade é multifatorial (Sullivan e McKell, 1950, p. 15).

Teoria Biotipológica

A ideia de classificar as pessoas em tipos conforme as características morfológicas corporais remonta a Hipócrates. O aprimoramento da proposição inicial deu origem a uma nova ciência – a biotipologia, que mereceu aprofundados estudos na primeira metade do século xx.

As classificações mais usadas foram a de Viola e a de Pende. Ambas descrevem três biótipos básicos, denominados por Viola de longitipo, normotipo e braquitipo e, por Pende, longilíneo, normolíneo e brevilíneo.

Segundo as observações clínicas, há uma tendência de determinadas doenças se manifestarem com maior frequência em dado biótipo. Assim, os brevilíneos são predispostos à obesidade, diabetes, gota, hipertensão arterial, colelitíase, enquanto os longilíneos estão mais sujeitos às enfermidades do aparelho digestivo, do aparelho respiratório, neuroses etc.

Stiller, em 1907, separou as pessoas, do ponto de vista anatomofisiológico, em dois tipos: astênico e estênico, que se aplicam a qualquer dos biótipos das classificações supra citadas. O longilíneo astênico, segundo Stiller, teria maior predisposição para a úlcera péptica, o que não se confirmou na casuística de vários autores com experiência no tratamento da úlcera, em que este aspecto foi considerado (Berardinelli, 1943, p. 473).

Teoria Genética

A ocorrência frequente de úlcera péptica em membros de uma mesma família sugeria a existência de um fator genético, hereditário, que tornaria as pessoas mais susceptíveis à úlcera.

O relato de Riecker, em 1946, do aparecimento simultâneo de úlcera em gêmeos idênticos foi um dos argumentos usados em favor desta teoria. Dois outros indicadores foram valorizados em favor do caráter heredo-familiar da úlcera: o grupo sanguíneo e a massa de células parietais (Riecker, 1946, p. 878).

Verificou-se que a úlcera duodenal, ao contrário da gástrica, é mais frequente em pessoas do grupo sanguíneo O (Cox, 1952, pp. 407-422), o que foi confirmado por vários autores (Shay e Sun, *op. cit.*).

Demonstrou-se também que o número de células parietais do estômago é maior nos pacientes com úlcera duodenal do que em indivíduos normais.

Cox, em 1952, realizou um estudo quantitativo das células parietais em 135 estômagos obtidos em necrópsias, encontrando a média de 1,18° para o sexo masculino e 0,84° para o feminino. Em quinze casos de úlcera duodenal, sendo onze homens e quatro mulheres, a média foi de 1,9° para o sexo masculino e 1,52° para o feminino. Em treze casos de úlcera gástrica, ativas ou cicatrizadas, a média de células parietais foi de 0,8° (Clarke, Price Evans, McConnell e Sheppard, 1959, p.603). O aumento de células parietais associa-se necessariamente à hipersecreção gástrica de ácido clorídrico.

Ochsner, Zehnder e Trammell resumiram a patogenia da úlcera a dois fatores: a predisposição genética e a ação agressiva da secreção ácida do estômago. A predisposição, a suscetibilidade à úlcera, segundo estes autores, é inerente ao indivíduo, que “nasce com ela, vive com ela e morre com ela” (Ochsner, Zehnder e Trammell, 1971, p. 293).

Teoria da Hipersecreção Gástrica

A análise da secreção gástrica em jejum e sob estímulo, em indivíduos normais, mostrou haver maior produção de ácido clorídrico nos homens do que nas mulheres. Por outro lado, verificou-se que grande parte dos pacientes com úlcera duodenal, apresentava hipersecreção com elevado teor de ácido

clorídrico, enquanto os pacientes com úlcera gástrica, ao contrário, apresentavam um grau de acidez normal ou mesmo hipoacidez.

A hipersecreção ácida na úlcera duodenal seria consequência da maior massa de células parietais existente, o que poderia ser uma característica hereditária ou adquirida. A evidência do papel do ácido clorídrico na patogênese da úlcera estava na cicatrização da lesão com o uso de dieta láctea e antiácidos, reduzindo a acidez.

Além da hipercloridria, a secreção de pepsinogênio 1 pelas células principais também se mostrou aumentada nos pacientes com úlcera duodenal. A hiperpepsinogenemia 1 foi considerada um marcador da suscetibilidade à úlcera péptica e uma característica herdada como caráter autossômico dominante (Rotter, Sones, Samloff *et al.*, 1979).

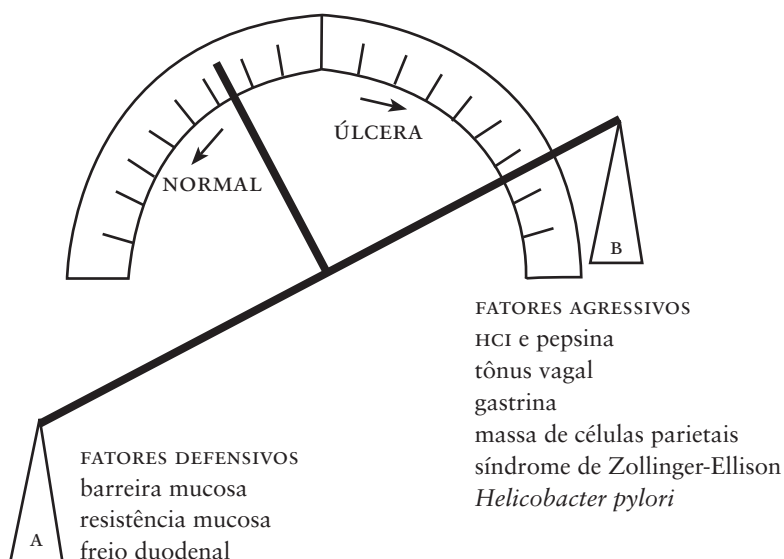
Teoria Eclética

Todas as evidências apontadas pelas teorias citadas são procedentes e convergem para um denominador comum, que é a ruptura do equilíbrio entre a ação agressiva da secreção ácido-péptica do estômago e a resistência da mucosa. Este equilíbrio passou a ser representado por uma figura, que se tornou clássica, de uma balança em que se coloca, em um dos pratos, os fatores agressivos e no outro prato os fatores defensivos da mucosa. Tanto a agressão intensa como a fragilização da mucosa rompem o equilíbrio, determinando o aparecimento da úlcera (Shay e Sun, *op. cit.*).

Nenhuma das teorias concebidas, por si só, poderia explicar a grande prevalência da úlcera péptica, visto que cada uma das causas apontadas seria responsável apenas por um reduzido número de casos. Admitiu-se, por isso, a ação concomitante da pluralidade dos fatores ulcerogênicos, conforme a figura na página ao lado.

Ainda assim, causava perplexidade a incidência da úlcera em cerca de 10% da população mundial. E, mais ainda, o seu caráter recidivante e sua incurabilidade – “uma vez ulceroso, sempre ulceroso”, dizia-se (Spiro, 1970, p. 240).

O tratamento clínico, reduzindo a acidez gástrica, promovia a cicatrização temporária da úlcera, porém grande número de pacientes, por complicações como hemorragia, perfuração ou estenose pilórica, ou por desistência do tratamento clínico em face das recidivas, eram submetidos ao tratamento



cirúrgico, o qual consiste na mutilação gástrica pela gastrectomia subtotal, ou pela vagotomia, com as sequelas esperadas de tais procedimentos.

Wangensteen, um dos cirurgiões mais experientes no tratamento cirúrgico da úlcera péptica, em 1971, considerava necessárias “pesquisas e mais pesquisas sobre o enigma da úlcera péptica” (Von Bergman, *op. cit.*).

A Descoberta do Helicobacter pylori

O enigma a que se referia Wangensteen foi esclarecido no início dos anos 1980 com a notável descoberta, por Marshall e Warren (1984, pp. 1311-1315), do *Helicobacter pylori* e sua ação patogênica como a principal causa da fragilização da mucosa e a produção da úlcera péptica. Esta descoberta foi recebida, de início, com ceticismo e incredulidade, pois não se admitia que qualquer bactéria pudesse colonizar-se em meio ácido como o do estômago. Os achados ocasionais de bactérias na mucosa gástrica eram atribuídos a germes deglutidos, de passagem pelo estômago, comensais inofensivos, ou secundários à inflamação devida a uma lesão preexistente.

Diversos autores haviam relatado anteriormente a presença de bactérias com a morfologia de espiroquetas no estômago humano e de animais, sem,

contudo, estabelecer sua patogenicidade como causa de gastrite crônica e úlcera péptica no homem (Marshall, 2002).

Experimentalmente, Kasai e Kobayashi (1919, pp. 1-11), em 1919, conseguiram produzir úlceras em coelhos, com injeções de espiroquetas isolados do estômago do gato. Também Hoffmann (1925, pp. 212-219), em 1925, produziu úlcera em cobaias e isolou uma bactéria que admitiu ser ulcerogênica.

Em 1940, Freedberg e Baron (*op. cit.*) descreveram a presença de bactérias morfológicamente identificáveis ao *Helicobacter pylori* na mucosa gástrica, em peças cirúrgicas de 40% dos casos submetidos à gastrectomia por câncer ou úlcera péptica.

Interessando-se pelo tema, Edie Palmer investigou a presença de bactérias em biópsias gástricas obtidas por sucção em mil casos, não as encontrando. Atribuiu os achados de Freedberg e outros patologistas, à contaminação por espiroquetas da boca. Dada a autoridade de Palmer como expoente da gastroenterologia mundial, seu trabalho, publicado em 1954, desencorajava novas pesquisas sobre o tema. Generalizou-se a crença de que as bactérias não podem sobreviver no meio ácido do estômago. Verificou-se, posteriormente, que Palmer usara um método de coloração inadequado para corar o *Helicobacter pylori* (Palmer, 1954, pp. 218-220).

Outros relatos continuaram surgindo na literatura médica sobre a presença de bactérias na mucosa gástrica, tanto em autópsias como em biópsias.

Em 1958, Lykoudis, na Grécia, convencido da etiologia infecciosa da úlcera péptica, instituiu o tratamento dos pacientes ulcerosos com antibióticos, obtendo bons resultados. Seu relato não foi publicado, tendo sido recusado pelo *Journal of American Medical Association* (Marshall, 2002).

Marshall e Warren encontraram muita dificuldade para vencer a resistência da comunidade científica e dos médicos em geral em aceitar que o *Helicobacter pylori* é a principal causa de gastrite e de úlcera péptica. Eram eles médicos desconhecidos de uma cidade da Austrália, e não faziam parte do *establishment* da gastroenterologia mundial.

Quando, pela primeira vez, Marshall apresentou em um encontro em Bruxelas, na Bélgica, um resumo das pesquisas realizadas por ele e por Warren, um dos presentes perguntou-lhe se ele estava convencido de que aquelas bactérias eram responsáveis por algumas úlceras, ele respondeu:

“não, eu penso que elas são totalmente responsáveis pela doença ulcerosa”. Martin Blaser, professor de microbiologia, que se encontrava presente, comentou: “Agora este rapaz me pareceu louco”.

Como todos os inovadores no campo da ciência, Marshall e Warren também tiveram dificuldade de publicar suas pesquisas e só conseguiram fazê-lo inicialmente por meio de cartas à prestigiosa revista *Lancet* (Marshall, 2005; Warren, 1983).

Esta descoberta trouxe verdadeira revolução no tratamento da úlcera. Vários estudos demonstraram que o *Helicobacter pylori* é responsável por 90% a 95% das úlceras duodenais e 70% a 80% das úlceras gástricas. A menor proporção na úlcera gástrica deve-se ao uso de anti-inflamatórios, a segunda causa mais comum de úlcera gástrica, depois do *Helicobacter pylori*. Com a erradicação da bactéria por antibióticos, a recorrência da úlcera em um ano reduziu-se de 60% para 6% e muitos pacientes ficaram definitivamente curados, desfazendo a crença na incurabilidade da úlcera (Magalhães, 2000, pp. 1203-1207). Paralelamente à erradicação do *Helicobacter pylori*, muito contribuiu para o sucesso do tratamento clínico a introdução de novos medicamentos redutores da acidez gástrica, inicialmente os anti-histamínicos H₂, cujo protótipo é a cimetidina e, a seguir, os inibidores da bomba de prótons, cujo protótipo é o omeprazol.

Houve uma drástica redução nos índices da morbidade e mortalidade causadas pela doença e o tratamento cirúrgico restringiu-se aos poucos casos de complicações, como a perfuração, estenose pilórica e hemorragia não controlada pelos procedimentos endoscópicos.

Marshall e Warren receberam merecidamente o prêmio Nobel em 2005.

A história da úlcera péptica é uma lição da importância do pensamento inovador diante de conhecimentos aceitos como definitivos e demonstra a falácia de muitas “evidências” em medicina.

Como escreveu Daniel Boorstein: “O grande obstáculo ao conhecimento não é a ignorância, mas a presunção do conhecimento”.

Referências Bibliográficas

ALEXANDER, F. “The Influence of Psychologic Factors upon Gastrointestinal Disturbances: A Symposium”. *Psychoanalytic Quarterly*, 3, pp. 501-539, 1934.

- AQUIOLA, E.; GARCIA-GUERRA, P. & MONTIEL, L. *A Úlcera Gastroduodenal*. Rio de Janeiro, Glaxo do Brasil, 1987.
- AVICENA. *The Canon of Medicine*. Chicago, Great Books of the Islamic World, 1999.
- BAILLIE, M. *The Morbid Anatomy of Some of the Most Important Parts of the Human Body*. London, J. Johnson and G. Nicol, 1793, p. 87.
- BERARDINELLI, W. *Tratado de Biotipologia e Patologia Constitucional*, 4a ed. Rio de Janeiro, Livraria Francisco Alves, 1943.
- BEAUMONT, W. *Experiments and Observations on the Gastric Juice, and the Physiology of Digestion*. Plattsburgh, F. P. Allen, 1833.
- BOAS, I. *Enfermedades del Estómago*. Barcelona, Gustavo Gil Ed., 1928.
- CLARK, D. H. "Peptic Ulcer in Woman". *British Medical Journal*, 1, p. 254, 1953.
- CLARKE, C. A.; PRICE EVANS, D. A.; MCCONNELL, R. B. & SHEPPARD, P. M. "Secretion of Blood Groups Antigens and Peptic Ulcer". *British Medical Journal*, 1, p. 603, 1959.
- COHNHEIM, J. F. *Neue Untersuchungen über die Etzündung*. Berlin, A. Hirschwald, 1873.
- COX, A. J. "Stomach Size and its Relations to Chronic Peptic Ulcer". *AMA Archives of Pathology*, 54, pp. 407-422, 1952.
- CROHN, B. B. & SCHWARTZMANN, G. "Ulcer Recurrences Attributed to upper Respiratory Tract Infection". *Transactions/American Gastroenterological Association*, p. 49, 1927.
- CUSHING, H. "Peptic Ulcer and the Interbrain". *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, 55, pp. 1-34, 1932.
- DONATUS, M. *De medica historia mirabili*. Lib. IV, cap. III, p. 196, 1586.
- FREEDBERG, A. S. & BARON, L. E. "The Presence of Spirochetes in Human Gastric Mucosa". *American Journal of Digestive Diseases*, 7, pp. 443-445, 1940.
- GALENO, C. *Oeuvres anatomiques, physiologiques et médicales de Galien*, t. II. Paris, J. B. Baillière, 1856.
- GRAY, I. & WALZER, M. "Studies in Mucous Membrane Hypersensitiveness". *The American Journal of Digestive Diseases*, 4, p. 707, 1938.
- HAMBERGER, G. E. *De ruptura intestini duodeni*. JENA, lit. Ritterianus, 1746.
- HENTSCHEL, E.; BRANDSTATTER, G.; DRAGOSICS, B. *et al.* "Effect of Ranitidine and Amoxicillin plus Metronidazole on the Eradication of *Helicobacter pylori* and the Recurrence of Duodenal Ulcer". *The New England Journal of Medicine*, 328, pp. 308-312, 1993.
- HIPÓCRATES. *Hippocrate: Oeuvres complètes*, vol. 2. Trad. de E. Littré. Paris, Javal et Bourdeaux, 1932.

- _____. *Hippocrates*. Trad. de Paul Potter. Loeb Classical Library, vol. v, Cambridge Harvard University Press, 1988.
- HOFFMANN, A. "Experimental Gastric Duodenal Inflammation and Ulcer, Produced with a Specific Organism Fulfilling Koch's Postulates". *American Journal of Medical Science*, 170, pp. 212-219, 1925.
- KASAI, K. & KOBAYASHI, R. "The Stomach Spirochete Occurring in Mammals". *The Journal of Parasitology*, 6, pp. 1-11, 1919.
- KRAUS, J. *Das perforirendes Geschwür im Duodenum*. Berlin, A. Hirschwald, 1865.
- LECA, A. P. *La médecine égyptienne au temps des Pharaons*. Paris, Roger Dacosta, 1971.
- MAGALHÃES, F. F. N. "Úlcera Péptica". *Revista Brasileira de Medicina*, 57 (11), pp. 1203-1207, 2000.
- MAJOR, R. H. *Classic Descriptions of Disease*. Springfield, Charles C. Thomas, 1959.
- MARSHALL, B. J. *Nobel Lecture*. Estocolmo, Nobel Prize Organization, dez. 2005.
- _____. (org.). *Helicobacter Pionners*. Vitoria, Blackwell Asia, 2002.
- MARSHALL, B. J. & WARREN, J. R. "Unidentified Curved Bacilli in the Stomach of Patients with Gastritis and Peptic Ulceration". *Lancet*, 1, pp. 1311-1315, 1984.
- MARSHALL, B. J.; GOODWIN, C. S., WARREN, J. R., *et al.* "Prospective Double Blind Trial of Duodenal Ulcer Relapse after Eradication of *Campylobacter pylori*". *Lancet*, 11, pp. 1437-1442, 1988.
- MATHIEU, A.; SCENCERT, L.; TUFFIER, T. *et al.* *Maladies de l'estomac et de l'oesophage*. Paris, Masson et Cie. Ed., 1913.
- MOYNIHAN, B. G. *Duodenal Ulcer*. Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1910.
- MORTON, L. T. *A Medical Bibliography (Garrison and Morton)*, 4^a ed. Gower Publishing, 1983.
- OCHSNER, A.; ZEHNDER, P. R. & TRAMMELL, S. W. "Surgical Treatment of Peptic Ulcer". In MELLO, J. B. *Úlceras do Estômago e Duodeno*. São Paulo, 1971, p. 293.
- OPPER, L. & ZIMMERMAN, H. M. "Ulcers of Digestive Tract in Association with Cerebral Lesions". *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 11, p. 49, 1938.
- PALMER, E. D. "Investigation of the Gastric Mucosa Spirochetes of the Human". *Gastroenterology*, 27 (2), pp. 218-220, 1954.
- PARACELSO. *Opera omnia*. Trad. de Luesma-Uranga. Buenos Aires, Editorial Kier, 1945.
- RAUES, E. A. J. & TYTGAT, G. N. J. "Cure of Duodenal Ulcer Associated with Eradication of *Helicobacter pylori*". *Lancet*, 334 pp. 1233-1235, 1990.
- RIECKER, H. H. "Peptic Ulcer in Identical Twins". *Annals of Internal Medicine*, 24, p. 878, 1946.

- ROSENOW, E. C. "The Specificity of the Streptococcus of Gastroduodenal Ulcer and Certain Factors Determining its Localization". *The Journal of Infectious Diseases*, 33, pp. 248-268, 1923.
- ROTTER, J. I.; SONES J. Q.; SAMLOFF, I. M. *et al.* "Duodenal Ulcer Disease Associated with Elevated Serum Pepsinogen I: An Inherited Autosomal Dominant Disorder". *The New England Journal of Medicine*, 300 (2), pp. 63-66, 1979.
- SANDWEISS, D. J.; SCHEINBERG, A. R. & SALTZSTEIN, H. G. "Effects of Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) and of Cortisone on Peptic Ulcer". *Gastroenterology*, 17, pp. 604-617, 1954.
- SAUNDERS, E. W. "The Serologic and Etiological Specificity of the Alpha Streptococcus of Gastric Ulcer, a Bacterial Study". *Archives of Internal Medicine*, 45, pp. 347-382, 1930.
- SCHWARTZ, K. "Ueber penetrierende magen and jejunalgeschwere". *Beitrag für klinischen Chirurgie*, 57, pp. 96-128, 1910.
- SHAY, H. & SUN, D. C. H. "Etiology and Pathology of Gastric and Duodenal Ulcer". In BOCKUS, H. L. *Gastroenterology*, 2^a ed., vol 1. Philadelphia, W.B. Saunders, 1964, pp. 440-465.
- SPIRO, H. M. *Gastroenterologia Clínica*. México, Interamericana, 1970.
- SULLIVAN, A. J. & MCKELL, T. C. *Personality in Peptic Ulcer*. Springfield, Charles C. Thomas, 1950.
- VON BERGMAN, G. "Ulcus duodeni und vegetatives Nervensystem". *Klinische Wochenschrift*, 50, p. 2374, 1913.
- WANGENSTEEN, O. H. "The Peptic Ulcer Problem: An Overview of Personal Experimental and Clinical Approaches". In MELLO, J. B. *Úlceras do Estômago e Duodeno*. São Paulo, 1971, p. 229.
- WARREN, J. R. "Unidentified Curved Bacilli on Gastric Epithelium in Active Chronic Gastritis (Letter)". *Lancet*, 1, p. 1273, 1983.
- WILKINSON JR., S. A. "Gastric Acidity in Thyroid Dysfunction". *Journal of the American Medical Association*, 101, pp. 2097-2099, 1933.
- WOLF, S. & WOLFF, H. G. "An Experimental Study of Changes in Gastric Function in Response to Varying Life Experiences". *The Review of Gastroenterology*, 14, pp. 419-434, 1947.
- ZOLLINGER, R. M. & CRAIG, T. V. "Endocrine Tumors and Peptic Ulcer". *The American Journal of Medicine*, 29, p. 761, 1964.