

Comparando técnicas terapêuticas para o manejo da úlcera péptica perfurada a partir de novos ensaios clínicos randomizados

Comparing therapeutic techniques for the management of perforated peptic ulcers from new randomized clinical trials

DOI:10.34119/bjhrv7n1-042

Recebimento dos originais: 05/12/2023

Aceitação para publicação: 08/01/2024

Vinicius Basílio Nazario Arruda Veras

Graduado em Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina de Olinda

Endereço: Rua Dr. Manoel de Almeida Belo, 1333, Novo, Olinda - PE

E-mail: viniciusveras10@hotmail.com

Laís de Melo Faria

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade das Américas

Endereço: R. Augusta, 1508, Consolação, São Paulo - SP, CEP: 01304-001

E-mail: faria.laism@gmail.com

Nadyme Boueri Elache Pereira

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade Cidade de São Paulo

Endereço: Rua Butantã 285, Pinheiros, São Paulo - SP

E-mail: nadyboueri@hotmail.com

Ana Lucia Persch Bressan

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Cuiabá (UNIC)

Endereço: Avenida Manoel José de Arruda, 3100, Jardim Europa, Cuiabá - MT,

CEP: 78065-900

E-mail: analupersch@gmail.com

Isabela Santos Domiciano

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG)

Endereço: Avenida Dom Orlando Chaves, 2655, Cristo Rei, Várzea Grande - MT,

CEP: 78118-000

E-mail: isabeladomiciano778@outlook.com

Rafaella Carvalho Dantas

Residente em Medicina de Família e Comunidade

Instituição: ESF Cohab do Cristo Rei

Endereço: Av. Minuano 260, Cuiabá - MT, CEP: 78048-223

E-mail: rafaellacdantas1@gmail.com

Marianna Sevilla do Prado

Residente em Medicina de Família e Comunidade
Instituição: ESF Celestina Gomes Coelho
Endereço: Av. B, Morada dos Nobres, Cuiabá - MT
E-mail: mariannasevillaprado@gmail.com

Ana Elisa Molina David

Graduanda em Medicina
Instituição: Universidade Professor Edson Antônio Velano (UNIFENAS)
Endereço: Rodovia MG 179, Km 0, Belo Horizonte - MG, CEP: 37132-440
E-mail: ana_molinadavid@hotmail.com

Ana Laura Costa Ferreira

Graduanda em Medicina
Instituição: Universidade Professor Edson Antônio Velano (UNIFENAS)
Endereço: Rodovia MG 179, Km 0, Belo Horizonte - MG, CEP: 37132-440
E-mail: analauracfmb@hotmail.com

Sebastião Gonçalves Ribeiro Neto

Graduado em Medicina
Instituição: Centro Universitário de Volta Redonda (UNIFOA)
Endereço: Av. Dauro Peixoto Aragão, 1325, Três Poços, Volta Redonda - RJ,
CEP: 27240-560
E-mail: sebastiaoqrneto@gmail.com

Everton Kleyton Oliveira da Silva

Graduando em Odontologia
Instituição: Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)
Endereço: R. Baraúnas, 351, Universitário, Campina Grande - PB, CEP: 58429-500
E-mail: everton.kos@gmail.com

Victória Oliveira Viana

Graduanda em Medicina
Instituição: Centro Universitário das Américas (FAM)
Endereço: R. Augusta, 1508, Consolação, São Paulo - SP, CEP: 01304-001
E-mail: vianavicv@gmail.com

RESUMO

A úlcera péptica pode ser caracterizada como um insulto à mucosa do trato digestivo superior, sendo resultado de um desequilíbrio entre ácido-pepsina do estômago e as barreiras de defesa da mucosa, a qual afeta em torno de 4 milhões de pessoas por ano em todo o mundo e com uma taxa de mortalidade de até 30%. O presente estudo de revisão buscou avaliar técnicas terapêuticas no manejo da úlcera péptica perfurada, documentadas por meio de ensaios clínicos randomizados. Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa realizada por meio da base de dados PubMed, que levou em consideração os seguintes critérios de inclusão: testes controlados e randomizados; artigos publicados nos últimos 05 anos (2018-2023); que possuíam texto completo disponível e que abordassem acerca de técnicas terapêuticas no manejo da úlcera péptica perfurada. Ficou constatado que a abordagem com stent juntamente com lavagem laparoscópica e drenagem se mostrou uma alternativa segura no manejo da úlcera duodenal perfurada. Além disso, verificou-se que a drenagem combinada endoscópica e radiológica

intervencionista também se mostrou eficaz no tratamento da úlcera péptica aguda perforada sem necessidade de anestesia geral e com um curto tempo de realização do procedimento.

Palavras-chave: úlcera péptica perforada, tratamento, estudo clínico randomizado.

ABSTRACT

Peptic ulcers can be characterized as an insult to the mucosa of the upper digestive tract, resulting from an imbalance between stomach acid-pepsin and the mucosal defense barriers, which affects around 4 million people per year throughout the world. world and with a mortality rate of up to 30%. The present review study sought to evaluate therapeutic techniques in the management of perforated peptic ulcers, documented through randomized clinical trials. This is an integrative review research carried out using the PubMed database, which took into account the following inclusion criteria: controlled and randomized tests; articles published in the last 5 years (2018-2023); that had full text available and that addressed therapeutic techniques in the management of perforated peptic ulcers. It was found that the stent approach together with laparoscopic lavage and drainage proved to be a safe alternative in the management of perforated duodenal ulcers. Furthermore, it was found that combined endoscopic and interventional radiological drainage was also effective in the treatment of acute perforated peptic ulcers without the need for general anesthesia and with a short procedure time.

Keywords: perforated peptic ulcer, treatment, randomized clinical study.

1 INTRODUÇÃO

A úlcera péptica pode ser caracterizada como um insulto à mucosa do trato digestivo superior, sendo resultado de um desequilíbrio entre ácido-pepsina do estômago e as barreiras de defesa da mucosa, o que leva à ulceração que pode se estender além da mucosa e nas camadas submucosas. A localização mais comum das úlceras pépticas são o estômago e o duodeno, embora também possam ser encontradas no esôfago ou divertículo de Meckel. Inicialmente, a maior parte das úlceras pépticas são assintomáticas, e as manifestações clínicas variam entre um quadro de dispepsia leve e complicações importantes, como sangramento gastrointestinal, perfuração e obstruções (CHUNG; SHELAT, 2017; LANAS; CHAN, 2017).

De forma geral, acreditava-se que as úlceras pépticas eram originadas a partir do aumento da produção de ácido estomacal, além de fatores dietéticos e de estresse. Porém, sabe-se que as etiologias mais comuns que levam ao desenvolvimento das úlceras pépticas incluem a infecção por *Helicobacter pylori* e o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), além de outros fatores como o consumo de álcool e o tabagismo. Cita-se, ainda, a gastrite atrófica, ansiedade e estresse, deficiência de vitaminas, além de fatores específicos para o surgimento de úlceras gástricas como estase gástrica, isquemia da mucosa gástrica e o refluxo duodenogástrico (GISBERT et al., 2004; KAVITT et al., 2019).

Em relação à epidemiologia, a prevalência da úlcera péptica ao longo da vida está reduzindo, sendo estimada entre 5 a 10% atualmente, afetando em torno de 4 milhões de pessoas por ano no mundo e sendo menos prevalente em países desenvolvidos. Em decorrência disso, existe também uma tendência decrescente, em todo o mundo, das complicações da úlcera péptica, apesar de sangramentos, perfurações e quadros de obstrução serem responsáveis por aproximadamente 150 mil hospitalizações ao ano nos Estados Unidos (DADFAR; EDNA, 2020; KEMPENICH; SIRINEK, 2018; LAU et al., 2011).

A complicação mais comum da úlcera péptica é o sangramento gastrointestinal superior, seguida da perfuração. Sabe-se que a incidência anual de sangramento gastrointestinal superior decorrente de úlcera péptica é de até 57 casos a cada 100 mil habitantes no mundo. Cita-se, também, a idade avançada como um dos fatores de risco, sabendo que 60% dos pacientes com úlcera péptica possuem mais de 60 anos de idade (KEMPENICH; SIRINEK, 2018; LAU et al., 2011).

O quadro clínico da úlcera péptica é caracterizado por dor epigástrica súbita e intensa, a qual se inicia de forma localizada e se torna mais generalizada com o tempo. Sintomas como tontura ou síncope por hipotensão podem surgir em pacientes que apresentam perda sanguínea ou sepse. Caso exista demora na procura de atendimento médico e a perfuração não se apresente de forma isolada, os pacientes podem apresentar distensão abdominal crescente, em conjunto com manifestações clínicas de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e sepse (KEMPENICH; SIRINEK, 2018; MOLLER et al., 2010).

Nesse contexto, é necessária a realização de um exame físico completo em pacientes que apresentam quadro de dor abdominal, sendo que naqueles pacientes que possuem úlcera péptica perfurada, em geral, demonstram sensibilidade abdominal difusa que evolui para defesa e rigidez. Ademais, os pacientes podem se apresentar com taquicardia e hipotensão, além de um quadro febril e alteração do nível de consciência caso haja atraso no manejo do caso (ALI et al., 2022; SOREIDE et al., 2015).

Um quadro de úlcera péptica perfurada pode ser potencialmente fatal, com uma taxa de mortalidade em torno de 30%, sendo os pilares da abordagem terapêutica a cirurgia precoce e o manejo agressivo da sepse, quando presente. A ressuscitação volêmica deve ser estabelecida por meio dos cristaloides, além de analgesia e antibioticoterapia, a qual deve ser realizada de forma precoce e intravenosa, em especial para aqueles pacientes que apresentam critérios de SIRS (JM et al., 2008; SATOH et al., 2016).

Após estabelecimento do diagnóstico de úlcera péptica perfurada, deve-se introduzir uma sonda nasogástrica e administrar um inibidor da bomba de prótons de forma intravenosa,

além da administração de antibióticos e a realização de uma avaliação cirúrgica do paciente para a tomada de decisão de um manejo cirúrgico (SURAPANENI et al., 2013). Diante disso, o objetivo do presente estudo de revisão é avaliar técnicas terapêuticas no manejo da úlcera péptica perfurada, documentadas por meio de ensaios clínicos randomizados.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa, realizada em novembro de 2023, por meio de uma busca avançada na base de dados PubMed. Para a seleção dos artigos na referida plataforma, foram utilizados os seguintes descritores a partir do Medical Subject Headings (MeSH): “Treatment” e “Perforated peptic ulcer”, e seus respectivos termos traduzidos na língua portuguesa: “Tratamento” e “Úlcera péptica perfurada”. Tais descritores foram relacionados através do Operador Booleano “AND”.

Os critérios de inclusão da pesquisa estabelecidos foram: testes controlados e randomizados, em inglês “Randomized Controlled Trial”, com a possibilidade de uma análise homogênea do estudo; artigos publicados nos últimos 05 anos (2018-2023); que possuíam texto completo disponível, nos idiomas português, inglês ou espanhol e que abordassem acerca de técnicas terapêuticas no manejo da úlcera péptica perfurada. Os critérios de exclusão estabelecidos foram artigos em duplicidade na base de dados e aqueles que não abordassem a temática em análise.

3 RESULTADOS

Com a aplicação dos métodos de busca descritos, foram encontrados 4.847 artigos. Em seguida, foram aplicados os critérios de inclusão, na seguinte ordem: a partir da seleção de artigos com texto completo disponível, foram encontrados 628 artigos; ao serem selecionados testes controlados e randomizados, encontraram-se como resultado 16 artigos. Por fim, ao buscar-se por artigos publicados nos últimos 05 anos (2018-2023), foram encontrados 02 artigos. A partir de uma avaliação crítica dos títulos e resumos com base nos critérios de exclusão, foram selecionados 02 artigos, conforme esquematizado na figura 1, e que se encontram descritos na tabela 1.

Figura 1: Fluxograma de processo de identificação e seleção de artigos.



Fonte: autoral, com base na metodologia aplicada na pesquisa.

Tabela 1. Artigos selecionados para a revisão integrativa

Autor/Ano	ARROYO-VÁZQUEZ et al., 2021	NEGM et al., 2022
Título	<i>Stent treatment or surgical closure for perforated duodenal ulcers: a prospective randomized study</i>	<i>Combined endoscopic and radiologic intervention for management of acute perforated peptic ulcer: a randomized controlled trial</i>
Objetivos	Comparar a cirurgia com o tratamento com stent para úlceras duodenais perfuradas em um ensaio multicêntrico randomizado e controlado.	Avaliar a eficácia da intervenção radiológica endoscópica e intervencionista concomitante versus intervenção cirúrgica (aberta/laparoscópica) no tratamento da úlcera péptica perfurada aguda.
Tipo de Estudo	Ensaio multicêntrico randomizado, retrospectivo e controlado.	Ensaio clínico prospectivo randomizado e controlado.
Método/Amostra	Foram incluídos 43 pacientes, 28 apresentavam úlcera duodenal perfurada verificada, 15 foram randomizados para cirurgia e 13 para stent. O fechamento cirúrgico foi realizado por técnica aberta ou laparoscópica. Para o tratamento do stent, foi realizada gastroscopia peroperatória e um stent parcialmente coberto foi colocado através do endoscópio.	Este estudo incluiu pacientes que desenvolveram manifestações agudas de úlcera péptica perfurada. O tamanho da amostra foi de 100 pacientes divididos em 2 grupos iguais. Grupo endoscópico (GE): incluiu 50 pacientes submetidos ao manejo endoscópico. Grupo cirúrgico (GE): incluiu 50 pacientes que foram submetidos ao manejo cirúrgico.
Principais Resultados	O tratamento com stent juntamente com lavagem laparoscópica e drenagem oferece uma alternativa segura ao fechamento cirúrgico tradicional na úlcera duodenal perfurada. Seria necessário um tamanho amostral maior para demonstrar não inferioridade no	A drenagem combinada endoscópica e radiológica intervencionista pode tratar eficazmente a úlcera péptica aguda perfurada sem necessidade de anestesia geral, com tempo operatório curto, em pacientes cirúrgicos de alto risco e com baixa incidência de morbidade e mortalidade.

tratamento do stent.

Fonte: autoral, com base nas referências consultadas para a revisão integrativa.

4 DISCUSSÃO

Após a leitura e análise dos resultados obtidos a partir dos diferentes ensaios clínicos randomizados, a discussão se fundamenta a partir de diferentes tópicos acerca de técnicas terapêuticas no manejo da úlcera péptica perforada: Inserção de stent e Intervenção endoscópica e radiológica. A discussão de tais tópicos é apresentada a seguir:

4.1 INSERÇÃO DE STENT

A abordagem cirúrgica da úlcera péptica perforada, condição que acomete o duodeno em até um terço dos casos, consiste no fechamento cirúrgico por suturas. Nesse contexto, diferentes métodos endoscópicos flexíveis foram estudados ao longo do tempo, como a utilização de cliques endoscópicos, mas que encontram-se na literatura apenas em relatos de casos. Uma alternativa estudada inicialmente por recente estudo é a utilização de stents, método já utilizado em perfurações de esôfago desde o final dos anos 90, evitando cirurgias extensas e com melhor recuperação, uma vez que, como a alimentação se dá por via oral de forma precoce, reduz-se a translocação bacteriana e, conseqüentemente, a mortalidade pós-operatória (ARROYO-VÁZQUEZ et al., 2021).

Dessa forma, recente estudo prospectivo comparou o fechamento cirúrgico de úlceras duodenais perforadas (grupo controle) com o tratamento com stent (grupo experimento), investigando aspectos como segurança e eficácia, analisando dados como idade, tempo de operação, complicações e tempo de internação hospitalar. Para isso, 43 pacientes que se apresentaram com sinais clínicos de perfuração gastrointestinal superior e sinais de ar livre em tomografia computadorizada foram submetidos à laparoscopia diagnóstica (ARROYO-VÁZQUEZ et al., 2021).

Destes, apenas 25 pacientes foram incluídos no estudo e randomizados para fechamento cirúrgico por laparoscopia (n=15) ou tratamento por gastroscopia perioperatória e inserção de stent através de endoscópio (n=13). Todos os pacientes receberam lavagem abdominal, implantação de dreno, além de antibioticoterapia e infusão de inibidor da bomba de prótons duas vezes ao dia. Além disso, apenas os pacientes do grupo experimental receberam dieta líquida durante o tempo de permanência com o stent (ARROYO-VÁZQUEZ et al., 2021).

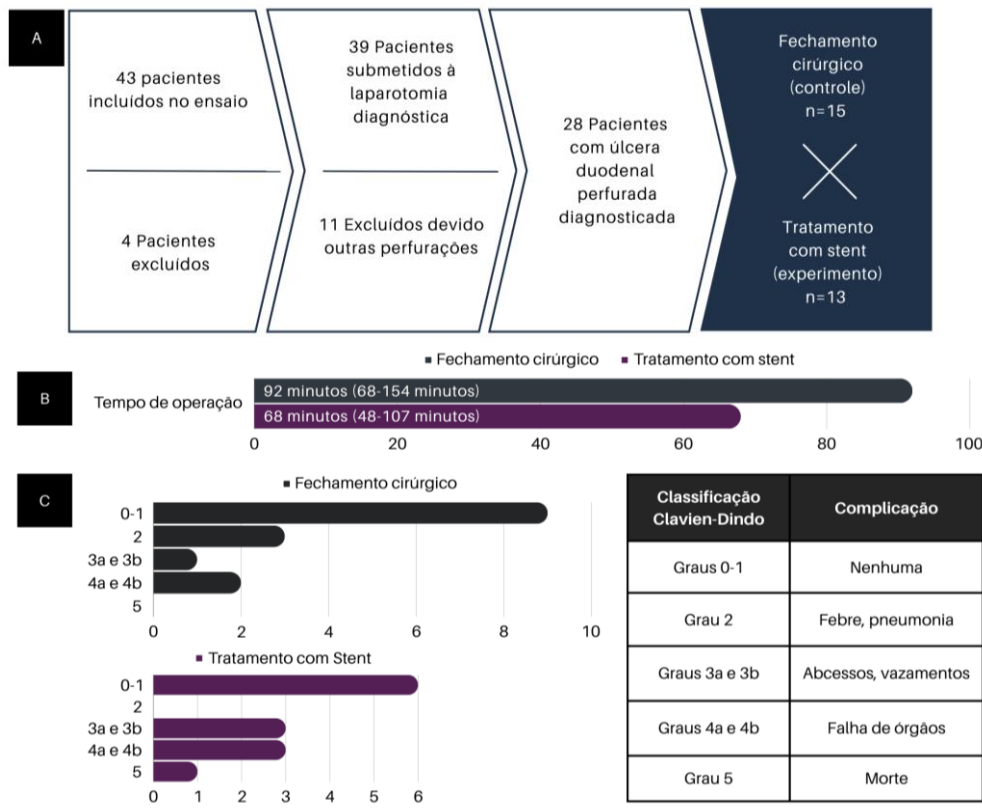
Diante disso, foi observado que os resultados não demonstraram diferença significativa quanto à morbidade e mortalidade após os diferentes tratamentos utilizados para úlcera

duodenal perfurada. No entanto, o tempo de operação foi significativamente menor no grupo que recebeu o stent (68 minutos em média) em comparação com o grupo em que o fechamento cirúrgico foi realizado (92 minutos em média), conforme demonstrado logo abaixo na figura 2 (ARROYO-VÁZQUEZ et al., 2021).

Apesar desse resultado, os autores argumentam que economicamente o tratamento com stent pode ser um pouco mais caro quando comparado com o fechamento cirúrgico via laparoscópica, exceto em casos de difícil localização da perfuração, como em pacientes obesos ou com cirurgia abdominal prévia, em que a inserção do stent pode ser custo-efetiva (ARROYO-VÁZQUEZ et al., 2021).

Por fim, os autores concluem o tratamento com inserção de stent associado a lavagem laparoscópica e drenagem, como uma alternativa segura ao fechamento cirúrgico realizado tradicionalmente em casos de úlcera duodenal perfurada. Contudo, tendo em vista o pequeno tamanho da amostra deste estudo, os autores sugerem um tamanho amostral maior em futuros estudos a fim de se demonstrar relação de não inferioridade entre os tratamentos comparados (ARROYO-VÁZQUEZ et al., 2021).

Figura 2: 2A: Fluxograma com os métodos do ensaio randomizado. 2B: Gráfico de barras horizontais comparando tempo de operação entre os grupos. 2C: Gráfico de barras horizontais comparando as principais complicações pós-operatórias entre os grupos de acordo com a classificação de complicações cirúrgicas de Clavien-Dindo.



Fonte: autoral, com base em Arroyo-Vázquez e colaboradores (2021).

4.2 INTERVENÇÃO ENDOSCÓPICA E RADIOLÓGICA

Um outro recente estudo teve como foco o uso de métodos endoscópicos para o tratamento de úlceras pépticas perfuradas, técnica que consiste no uso de cliques, costura ou stents metálicos no fechamento da úlcera, ambos associados à descontaminação precoce e redução do risco de sepse pela drenagem radiológica intervencionista. Dessa forma, objetivando avaliar eficácia, risco de morbidade e mortalidade por complicações cirúrgicas envolvidos na intervenção radiológica endoscópica e intervencionista simultaneamente no tratamento da úlcera péptica perfurada em comparação com o tratamento cirúrgico padrão, foram realizados inicialmente anamnese e exame físico (NEGM et al., 2022).

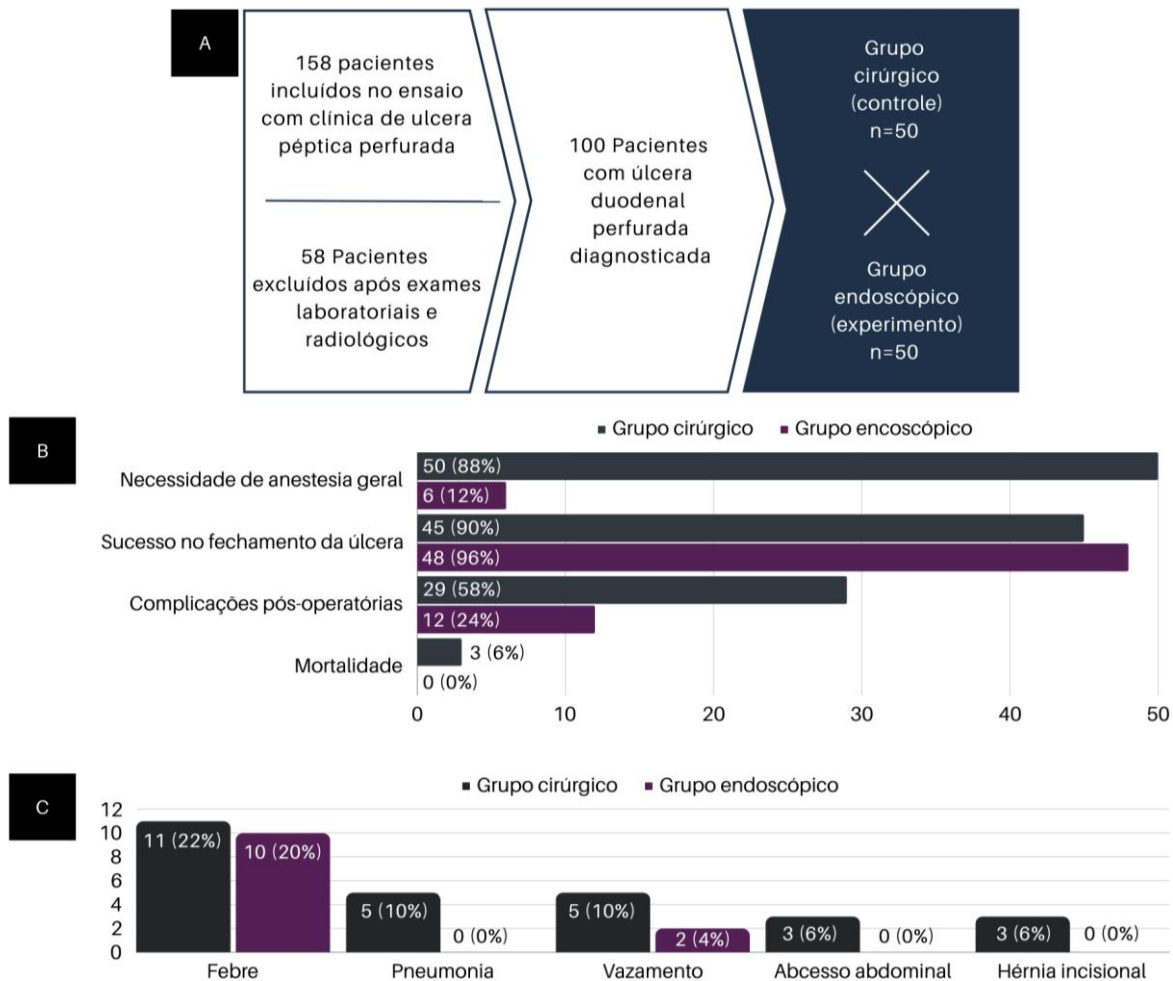
Pacientes que nesse momento se apresentassem com clínica característica de úlcera péptica perfurada tiveram seu diagnóstico confirmado após investigação laboratorial e radiológica. Nesse sentido, 100 pacientes com úlcera péptica diagnosticada foram randomizados em grupos de mesma quantidade que receberam a técnica avaliada ou o tratamento padrão por via aberta/laparoscópica, sendo ambos avaliados ao longo de 3 meses (NEGM et al., 2022).

A intervenção realizada no grupo experimento consistiu na implantação de stent metálico autoexpandido endoscópico em associação ou não com o uso de cliques e suturas endoscópicas a depender da localização da úlcera e do diâmetro da perfuração. Aliado a isso, uma equipe de radiologia intervencionista realizou drenagem por via subcutânea de líquido intraperitoneal (NEGM et al., 2022).

Entre os resultados do estudo, destacam-se a menor necessidade de uso de anestesia geral em grande parte dos casos, além de menor tempo operatório, tempo de permanência hospitalar pós operatória e incidência de complicações pós-operatórias em pacientes que foram submetidos à intervenção endoscópica quando comparados com os grupo controle, conforme mostra a figura 3 (NEGM et al., 2022).

Além disso, mesmo com limitações importantes no estudo, como pequeno tamanho de amostra e período limitado de complicações, os autores concluem que essa abordagem combinada entre radiologia endoscópica e intervencionista se faz eficaz no tratamento da úlcera péptica perfurada, ressaltando a dispensabilidade de anestesia geral, menor tempo de operação e de internação hospitalar, dados que representam uma baixa incidência de morbidade e mortalidade nesses pacientes (NEGM et al., 2022).

Figura 3: 3A: Fluxograma com os métodos do ensaio randomizado. 3B: Gráfico de barras horizontais comparando dados referentes às principais alterações entre os grupos. 3C: Gráfico de barras verticais comparando as principais complicações pós-operatórias entre os grupos.



Fonte: autoral, com base em Negm e colaboradores (2022).

5 CONCLUSÃO

A partir do presente estudo, fica claro a constante busca por novas evidências que possibilitem o manejo adequado da úlcera péptica perforada, uma vez que se trata de condição que afeta em torno de 4 milhões de pessoas por ano em todo o mundo e com uma taxa de mortalidade de até 30%. Ficou constatado que a abordagem com stent juntamente com lavagem laparoscópica e drenagem se mostrou uma alternativa segura no manejo da úlcera duodenal perforada. Além disso, verificou-se que a drenagem combinada endoscópica e radiológica intervencionista também se mostrou eficaz no tratamento da úlcera péptica aguda perforada sem necessidade de anestesia geral e com um curto tempo de realização do procedimento.

REFERÊNCIAS

- ALI, A. M. et al. Clinical presentation and surgical management of perforated peptic ulcer in a tertiary hospital in Mogadishu, Somalia: a 5-year retrospective study. **World Journal of Emergency Surgery**, v. 17, n. 1, p. 1-8, 2022.
- ARROYO VÁZQUEZ, J. A. et al. Stent treatment or surgical closure for perforated duodenal ulcers: a prospective randomized study. **Surgical Endoscopy**, v. 35, p. 7183-7190, 2021.
- CHUNG, K. T.; SHELAT, V. G. Perforated peptic ulcer-an update. **World Journal of Gastrointestinal Surgery**, v. 9, n. 1, p. 1, 2017.
- DADFAR, A.; EDNA, T. Epidemiology of perforating peptic ulcer: A population-based retrospective study over 40 years. **World Journal of Gastroenterology**, v. 26, n. 35, p. 5302, 2020.
- GISBERT, J. P. et al. Helicobacter pylori and perforated peptic ulcer. Prevalence of the infection and role of non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Digestive and Liver Disease**, v. 36, n. 2, p. 116-120, 2004.
- JM, M. V. et al. Analysis of the clinical benefits and cost-effectiveness of performing a systematic second-look gastroscopy in benign gastric ulcer. **Gastroenterologia y Hepatologia**, v. 32, n. 1, p. 2-8, 2008.
- KAVITT, R. T. et al. Diagnosis and treatment of peptic ulcer disease. **The American Journal of Medicine**, v. 132, n. 4, p. 447-456, 2019.
- KEMPENICH, J. W.; SIRINEK, K. R. Acid peptic disease. **Surgical Clinics**, v. 98, n. 5, p. 933-944, 2018.
- LANAS, A.; CHAN, F. L. Peptic ulcer disease. **The Lancet**, v. 390, n. 10094, p. 613-624, 2017.
- LAU, J. Y. et al. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. **Digestion**, v. 84, n. 2, p. 102-113, 2011.
- MOLLER, M. H. et al. Preoperative prognostic factors for mortality in peptic ulcer perforation: a systematic review. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 45, n. 7-8, p. 785-805, 2010.
- NEGM, S. et al. Combined endoscopic and radiologic intervention for management of acute perforated peptic ulcer: a randomized controlled trial. **World Journal of Emergency Surgery**, v. 17, n. 1, p. 24, 2022.
- SATOH, K. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015. **Journal of Gastroenterology**, v. 51, p. 177-194, 2016.
- SOREIDE, K. et al. Perforated peptic ulcer. **The Lancet**, v. 386, n. 10000, p. 1288-1298, 2015.

SURAPANENI, S. et al. The perforation-operation time interval; an important mortality indicator in peptic ulcer perforation. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 7, n. 5, p. 880, 2013.