



***Helicobacter pylori*: infecção, diagnóstico laboratorial e tratamento** ***Helicobacter pylori*: infection, laboratory diagnosis and treatment**

Thamirys Freitas Teixeira¹
Iure Kalinine Ferraz de Souza²
Roberta Dias Rodrigues Rocha³

Resumo

A infecção pelo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é uma das mais prevalentes entre os seres humanos. Estima-se que afete cerca de metade da população mundial, e no Brasil, a prevalência é de aproximadamente 60%. A *H. pylori* é uma bactéria que coloniza a mucosa estomacal causando distúrbios gástricos que podem evoluir para gastrites, úlceras, dispepsias e carcinomas. O presente estudo tem por objetivo abordar aspectos da infecção pelo *H. pylori*, seu diagnóstico laboratorial e tratamento. Para tal, trata-se de uma revisão da literatura com trabalhos selecionados em revistas indexadas nas bases de dados LILACS, MEDLINE/PubMed, PLoS e SciELO, sob os unitermos e suas combinações: *H. pylori*, epidemiologia, distúrbios gástricos, diagnóstico laboratorial, tratamento. A infecção pelo *H. pylori* apresenta importância epidemiológica e clínica e a transmissão se dá principalmente de pessoa a pessoa, sendo aceitas como formas de transmissão as vias oral-oral, fecal-oral e iatrogênica. Os métodos diagnósticos para detecção da bactéria podem ser baseados em testes realizados durante exame endoscópico (invasivos) e sem exame endoscópico (não invasivo). Essas metodologias, embora com certas limitações, têm permitido o diagnóstico da infecção com eficiência, rapidez e segurança. A erradicação não é simples e os esquemas terapêuticos necessitam associação de múltiplos agentes farmacológicos.

Palavras-chave: *Helicobacter pylori*. Epidemiologia. Infecção. Diagnóstico laboratorial. Tratamento.

Abstract

The *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection is one of the most prevalent among humans. It is estimated to affect about half the world's population, and in Brazil, the prevalence is approximately 60%. *H. pylori* is a bacterium that colonizes the stomach mucosa causing gastric disorders that may develop into gastritis, ulcers, dyspepsia and carcinomas. This study aims to approach aspects of *H. pylori* infection, its laboratory diagnostics and treatment. For such, it is a literature review with selected papers in journals indexed in the databases LILACS, MEDLINE / PubMed, SciELO and PLoS under the key words and combinations of *H. pylori*, epidemiology, gastric disorders, laboratory diagnostics, and treatment. The *H. pylori* infection presents epidemiological and clinical importance and transmission is primarily from person to person, being accepted as forms of transmission oral-oral, fecal-oral and iatrogenic. The diagnostic methods for detecting bacteria can be based on tests performed during endoscopy (invasive) and without endoscopic examination (non-invasive). These methods, although with certain limitations, have allowed the diagnosis of infection with efficiency, speed and safety. Eradication is not simple and therapeutic regimens require association multiple pharmacologic agents.

Keywords: *Helicobacter pylori*. Epidemiology. Infection. Laboratory diagnosis. Treatment.

Artigo recebido em 14 de Abril de 2016 e aprovado em 28 de Junho de 2017.

¹ Graduada em Ciências Biológicas pelo Centro Universitário Newton Paiva, Belo Horizonte-MG. e-mail: thafteixeira@yahoo.com.br.

² Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Ouro Preto-MG. e-mail: iurekalinine@gmail.com.

³ Professora Titular I dos Cursos de Saúde do Centro Universitário Newton Paiva, Belo Horizonte-MG. e-mail: roberta.rocha@newtonpaiva.br.

Introdução

Antes da década de 80, a patogênese da gastrite, úlcera gástrica, duodenite e úlcera duodenal eram atribuídas somente ao desequilíbrio entre mecanismos de defesa do hospedeiro e secreção ácida; no entanto nos últimos anos, pesquisas tem demonstrado a presença da bactéria *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) no estômago e sua associação com patologias gástricas. (MARSHALL, 1994).

A *H. pylori* foi isolada pela primeira vez, por Warren e Marshall, pesquisadores australianos, na mucosa gástrica de um indivíduo com gastrite crônica, em fragmentos de biópsia desse paciente. (WARREN; MARSHALL, 1983). No entanto, a relação causa-efeito entre a presença da bactéria e gastrite ou úlcera só foi constatada em 1985, quando Barry Marshall ingeriu um inóculo bacteriano e contraiu a infecção experimental, demonstrando assim que essa bactéria é o agente etiológico da gastrite e úlcera péptica em humanos. Na época, o pensamento convencional era de que nenhuma bactéria poderia sobreviver no estômago humano devido a presença do ácido clorídrico. Warren e Marshall descobriram que esse microrganismo se encontrava em quase todos os pacientes com inflamação gástrica, em úlceras duodenais e ainda estava associado a muitas outras lesões tanto benignas quanto malignas e desses achados literalmente reescreveram os livros-texto de referência sobre as causas de gastrite e úlceras gástricas. (MICU *et al.*, 2009).

A *H. pylori* é uma bactéria gram-negativa, microaerófila, espiralada, com formato em bastonete que exibe múltiplos flagelos polares, em hélice, o que permite sua alta mobilidade. (PINTO, 2007; SIQUEIRA *et al.*, 2007). Coloniza a mucosa do estômago onde está relacionada com alguns distúrbios gástricos: gastrite aguda, gastrite crônica, úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico e linfomas, principalmente o Linfoma do Tecido linfoide Associado a Mucosa. (SIQUEIRA *et al.*, 2007). Sobrevive em meio ácido do estômago provocando reações inflamatórias que perduram por toda a vida, se não for erradicada. (BAHÚ, 2010). A infecção é o fator primário na progressão da gastrite associada ao aparecimento de inflamação crônica, atrofia e metaplasia intestinal, sendo estas consideradas fatores de risco para o câncer gástrico. (SOUZA *et al.*, 2013).

A bactéria tem distribuição cosmopolita e estima-se que cerca de metade da população mundial esteja infectada. Estudos apontam como agente bacteriano de infecção crônica mais comum em seres humanos. Apesar da alta prevalência e suas complicações, boa parte da população desconhece a bactéria e as possíveis consequências dessa infecção. (SIQUEIRA *et al.*, 2007).

Desde a descrição inicial da *H. pylori*, numerosos métodos para diagnóstico da infecção têm sido desenvolvidos e aprimorados. No momento, a infecção pode ser diagnosticada por métodos classificados como invasivos, quando ocorre a investigação da presença da bactéria, ou de DNA, RNA ou de produtos bacterianos em fragmentos de biópsia da mucosa gástrica obtida à endoscopia; e por métodos classificados como não invasivos, quando compreendem a pesquisa de anticorpos anti-*H. pylori* em amostras de soro, urina, fezes ou saliva, pesquisa de antígenos da bactéria nas fezes e o teste respiratório com ureia marcada com carbono-13. (FERREIRA, 2006).

As chances de cura estão relacionadas ao estadiamento clínico, o diagnóstico e o tratamento adequado. Uma intervenção medicamentosa pode evitar a evolução da infecção para úlceras, dispepsias e principalmente para câncer gástrico. (COIMBRA, 2012; KOIDARA; ESCOBAR; GRISI, 2002). Portanto, o conhecimento da infecção, o diagnóstico e o monitoramento de cura são de fundamental importância para a não evolução para quadros mais graves. (REDÉEN *et al.*, 2001; TONKIC *et al.*, 2012).

Dada à relevância clínica e epidemiológica dessa infecção, o presente estudo teve por objetivo realizar um levantamento bibliográfico simples e sintetizar as informações da literatura a respeito dos aspectos da infecção por *H. pylori*, dos testes diagnósticos disponíveis invasivos e não invasivos, e o tratamento de pacientes portadores dessa bactéria.

1 Metodologia

Trata-se de um artigo de revisão de literatura realizado como Trabalho de Conclusão de Curso, na graduação em Ciências Biológicas, do Centro Universitário Newton Paiva – Belo Horizonte – Minas Gerais/Brasil. O presente trabalho foi elaborado por meio de uma pesquisa bibliográfica a partir da busca de fontes científicas – livros, monografias, dissertações e artigos indexados atualizados. As bases científicas eletrônicas utilizadas foram: LILACS, MEDLINE/PubMed, PLoS e SciELO. Os critérios de inclusão foram artigos clínicos e de revisão, que abordavam o tema proposto. Na estratégia de busca foram utilizados os descritores, em inglês e português, e suas combinações: *Helicobacter pylori*, gastrite, neoplasia gástrica, diagnóstico laboratorial, métodos de diagnóstico. Após leitura do resumo de vários artigos foram selecionadas 67 publicações que atenderam aos critérios de inclusão.

2 Revisão de literatura

2.1 Epidemiologia

A *H. pylori* é uma bactéria de distribuição universal que acomete cerca de metade da humanidade, sendo considerado um importante problema de saúde pública. Dados epidemiológicos demonstram que a prevalência de infecção por *H. pylori* é muito maior nos países em desenvolvimento do que nos países desenvolvidos, em todas as faixas etárias. (EISIG; CARVALHAES, 2006). A bactéria coloniza o estômago de cerca de 50% da população nos países desenvolvidos e cerca de 80% no mundo em desenvolvimento. (PORTAL-CELHAY, 2002).

Em todos os estudos o que se observa é uma correlação inversa entre taxas de prevalência e a situação socioeconômica da população, sendo a prevalência maior em população de baixa renda, baixo nível de instrução e más condições de moradia, particularmente na ausência de saneamento básico e de fornecimento de água potável. (CORREA; PIAZUELO, 2008; KWONG; ANG, 2010; KOIDARA; ESCOBAR; GRISI, 2002; MALATY, 2008; SIQUEIRA *et al.*, 2007).

No Brasil ainda não foi realizada uma pesquisa de base populacional, mas os estudos com populações específicas mostram índices elevados, variando entre 59,5% e 96% a prevalência da infecção pela *H. pylori*. (LADEIRA; SALVADORI; RODRIGUES, 2003; MORAES; SILVA, 2003).

Admite-se que a infecção seja adquirida principalmente na infância, de maneira igual em ambos os sexos, o que sugere deficiência nos hábitos higiênicos e comportamentais seja das crianças ou dos pais. A menos que tratada, a infecção pode permanecer por décadas e provavelmente por toda a vida do indivíduo, o que determina o aumento cumulativo das taxas de prevalência nas gerações mais velhas de uma determinada população. (KOIDARA; ESCOBAR; GRISI, 2002).

2.2 Fontes de infecção e vias de transmissão

De um modo geral, o ser humano é considerado o único reservatório natural do *H. pylori*, entretanto, alguns estudos apontam a colonização dessa bactéria em gatos domésticos, indicando a possibilidade de transmissão cruzada com animais que mantenham contato próximo com o homem. (KOIDARA; ESCOBAR; GRISI, 2002; MADIGAN; MARTINKO; PARKER, 2004; PINHEIRO JÚNIOR; GONÇALVES; FRANCO, 2004; SIQUEIRA *et al.*, 2007).

Na via de transmissão da *H. pylori*, embora até o momento não tenha sido totalmente estabelecida, dados disponíveis sugerem que a transmissão ocorra por meio do contato pessoa a pessoa, considerada mais provável, e pela ingestão de alimentos ou água contaminados. (MADIGAN; MARTINKO; PARKER, 2004).

Três rotas possíveis de infecção têm sido descritas, a primeira é a via oral-oral. A cavidade oral tem sido apontada como reservatório da infecção e reinfecção pela *H. pylori*, visto que a regurgitação do suco gástrico pode contaminar a boca, propiciando a colonização por essa bactéria por tempo não determinado, oral-oral. O vômito e o refluxo esofágico são considerados meios de propagação do microrganismo, além de indícios em estudos da permanência do *H. pylori* em placa dentária ou saliva. (GUIMARÃES; CORVELO; BARILE, 2008; MAZZOLENI; MAZZOLENI, 2010; SIQUEIRA *et al.*, 2007).

A segunda via possível é a fecal-oral. A *H. pylori* pode ser eliminada nas fezes, porém, parece não haver uma definição correta do mecanismo exato de transmissão do agente por essa via, mas, sabe-se que em nível populacional, a disseminação de doenças infecciosas pela água baseia-se em sua contaminação pelas fezes. (GUIMARÃES; CORVELO; BARILE, 2008).

A terceira via foi denominada como iatrogênica ou gastro-gástrica, ou seja, aquela em que tubos endoscópicos que têm contato com a mucosa gástrica de um indivíduo infectado, não sendo devidamente esterilizados, são utilizados em outro paciente e este acaba sendo contaminado. (GUIMARÃES; CORVELO; BARILE, 2008).

Um dos principais órgãos infectados pela bactéria é o estômago, especialmente o antro e tem sido proposto que *H. pylori* contribua com 60% da fração etiológica de doenças gástricas. Associado a outros fatores importantes, o baixo consumo de frutas e vegetais frescos, a alta ingestão de sal e substâncias ácidas irritantes, os alimentos em conserva, o fumo, o consumo de álcool e a exposição ocupacional, por profissionais da saúde que manipulam materiais biológicos contaminados, influenciariam na aquisição da infecção. (CARVALHO *et al.*, 2008; GUIMARÃES; CORVELO; BARILE, 2008; KASPER; FAUCI, 2015).

2.3 Mecanismos da Infecção e Patogênese

Após a chegada da *H. pylori* ao estômago, movendo-se mediante o auxílio de seu flagelo e de sua forma espiralada através do suco e muco gástrico, esta se adere de forma excepcional à mucosa gástrica para em seguida penetrá-la. (KOIDARA; ESCOBAR; GRISI,

2002). Em sua patogênese, dois são os principais fatores relacionados ao sucesso da *H. pylori* como agente patogênico: a resistência ao ácido clorídrico e a adesão à mucosa gástrica para colonização da mesma. As características que conferem ao microrganismo a enorme capacidade de adaptação e resistência a um meio hostil são a produção de urease e adaptação genética. (BAHÚ, 2010; MICU *et al.*, 2009).

A bactéria sintetiza várias proteínas, dentro as quais a de maior importância denomina-se urease, uma enzima que atua como receptor de íons H^+ promovendo a hidrólise da ureia presente em condições fisiológicas no suco gástrico e levando à produção de amônia e bicarbonato (GUIMARÃES; CORVELO; BARILE, 2008; KOIDARA; ESCOBAR; GRISI, 2002; PINTO, 2007).

Uma análise do genoma bacteriano permitiu a identificação de diversas cepas de *H. pylori* e as variações no genoma destas podem ser responsáveis pela codificação de variados fatores de virulência. (PINTO, 2007). Dentre os diversos fatores de virulência, as cepas de *H. pylori* possuem a ilha *cag*, correspondente a um grupo de genes que codifica um sistema de secreção bacteriana, as cepas do grupo I são VacA positiva (proteína vacuolizante codificada pelo gene *vacA*) e CagA positiva (proteína associada à citotoxina codificada pelo gene *cagA*), esta utiliza a ilha *cag* para ser translocada para o interior das células epiteliais. (BAHÚ, 2010; KASPER; FAUCI, 2015; MICU *et al.*, 2009). As cepas CagA positiva induzem alterações proliferativas e inflamatórias nas células do hospedeiro e estão associadas a pacientes com adenocarcinoma gástrico e úlcera péptica. (KASPER; FAUCI, 2015).

Após a colonização por essas cepas, o organismo desencadeia uma resposta inflamatória e imune local, que é caracterizada pela infiltração de neutrófilos, monócitos, linfócitos e plasmócitos que estimulam o aumento da liberação de citocinas pró-inflamatórias. (SOUZA, 2008), como as interleucinas (IL1, IL2, IL6 e IL8), Interferon- γ e Fator de Necrose Tumoral- α . (SIQUEIRA *et al.*, 2007). Com um aumento na produção de interleucina- 1β e de TNF, que é um potente inibidor da secreção gástrica, é desencadeada uma inflamação no epitélio gástrico. As respostas inflamatória e imune agravam as lesões degenerativas do epitélio causado pela bactéria e não são capazes de eliminá-la. (SIQUEIRA *et al.*, 2007; SOUZA, 2008). Com as lesões provocadas pela colonização no epitélio gástrico, há predisposição a um aumento na liberação do ácido gástrico mediado pela gastrina, acarretando gastrite crônica superficial com a qual o indivíduo pode conviver toda a sua vida ou mesmo evoluir para formas mais graves. (SOUZA, 2008).

2.4 Patologias associadas à infecção por *H. pylori*

Apesar da resposta imunológica celular e humoral, a bactéria *H. pylori* pode permanecer infectando o hospedeiro por toda a vida. A persistência das infecções ainda não está bem definida e a possibilidade de eliminação espontânea deve ser considerada. A maioria dos portadores desta bactéria é assintomática, uma pequena porcentagem de pacientes infectados desenvolvem respostas mais severas a infecção, sendo a gastrite o quadro clínico aparente mais comum. (BARBOSA; SCHINONNI, 2010).

A Organização Mundial da Saúde - OMS concluiu em 1994 que a literatura disponível fornecia evidências suficientes para considerar o *H. pylori* um agente carcinógeno do tipo I para a eclosão do câncer gástrico em humanos. (EISIG; CARVALHAES, 2006). O microrganismo apresenta um papel significativo na patogênese de um largo espectro de afecções em crianças e em adultos, como gastrite crônica, úlceras pépticas gástricas e duodenal, adenocarcinoma, linfoma gástrico e dor abdominal recorrente. Após a infecção primária, os indivíduos infectados poderão apresentar sintomas de gastrite aguda, tais como náuseas, vômitos, digestão difícil e demorada. (EISIG; CARVALHAES, 2006). A gastrite crônica atrófica, estágio tardio da infecção gástrica pelo *H. pylori*, eleva o risco de desenvolvimento de câncer gástrico em até seis vezes. Um estômago normal não contém folículos linfóides, no entanto, em pacientes com gastrite crônica ativa associada com *H. pylori*, encontra-se intenso infiltrado linfóide levando a hipótese de que a indução da gastrite por *H. pylori* poderia ser o precursor do linfoma ao longo do tempo de infecção. (SOUZA *et al.*, 2013).

Ainda há evidências de associação entre o patógeno e anemia ferropriva, análises demonstraram haver uma melhoria da anemia por deficiência de ferro após a erradicação da bactéria no estômago de crianças e adultos. (TAYE *et al.*, 2015). Os mecanismos de ação da bactéria incluem causar interferência na secreção de ácido pelo estômago e gerar deficiências na absorção de nutrientes. (KWONG; ANG, 2010; PORTORREAL; KAWAKAMI, 2002).

Estudos recentes indicam associações entre o *H. pylori* com hiperêmese gravídica, uma forma grave de náuseas e vômitos ocorrida durante o período de gestação. (CARDAROPOLI; ROLFO; TODROS, 2014).

Os altos índices de prevalência de infecção pelo *H. pylori*, sua tendência à cronicidade, a aceitação do seu importante papel na patogênese de úlceras gastroduodenais e neoplasias gástricas, sustentam o interesse e a preocupação em se diagnosticar e tratar corretamente os indivíduos infectados. (CAETANO *et al.*, 2008).

2.5 Diagnóstico laboratorial

Sabe-se que a infecção causada pela bactéria leva anualmente à morte de pelo menos um milhão de indivíduos, o que torna de grande importância o conhecimento acerca da patogênese do *H. pylori* e o aprimoramento e desenvolvimento de novos métodos de diagnóstico e esquemas de tratamento. (GUIMARÃES; CORVELO; BARILE, 2008; SOUZA *et al.*, 2013).

A infecção da mucosa gástrica causada pela bactéria *H. pylori* pode ser diagnosticada através de métodos invasivos, denominados assim por necessitarem de biópsias realizadas durante exames endoscópicos. As alterações macroscópicas da mucosa gástrica visíveis durante a endoscopia não são confiáveis para o diagnóstico dessa infecção tornando necessário o Teste Rápido de Urease – TRU, utilização de métodos como a Histopatologia e a Cultura a partir de biópsia gástrica. (EISIG; CARVALHAES, 2006; GUIMARÃES; CORVELO; BARILE, 2008; OLIVEIRA, 2013). Ainda existem métodos moleculares considerados auxiliares na detecção da bactéria, como a técnica da Reação em Cadeia da Polimerase - *Polymerase Chain Reaction* – PCR. (TONKIC *et al.*, 2012). (Quadro 1).

Outras formas de diagnóstico são os métodos não invasivos, como os testes sorológicos que compreendem a pesquisa de anticorpo anti-*H. pylori* em amostras de soro, saliva e urina, os testes respiratórios com ureia marcada por carbono 13 – isótopo não reativo e a pesquisa de antígeno fecal. (BITTENCOURT *et al.*, 2006; EISIG; CARVALHAES, 2006; OLIVEIRA, 2013). (Quadro 1).

Quadro 1 - Testes diagnósticos disponíveis para a detecção da infecção por *H. pylori*

Métodos invasivos	Métodos não invasivos
Teste Rápido da Urease – TRU	Teste respiratório com ureia marcada
Histopatologia	Testes sorológicos
Cultura	Pesquisa de antígeno fecal
Imunohistoquímica	Testes rápidos
Técnica de Hibridização Fluorescente – FISH	
Testes moleculares – PCR	

Fonte: Elaborado pelos autores

2.5.1 Teste Rápido de Urease – TRU

A realização do teste consiste na coleta de material da mucosa do antro gástrico e a colocação deste em frasco contendo ureia e um indicador de pH. A grande produção da enzima urease pelo *H. pylori* leva a ureia a ser hidrolisada e formar CO₂ e amônia, aumentando o pH e promovendo a mudança na cor da solução de amarela para avermelhada. Quando ocorre mudança de coloração em até 24 horas, o teste é considerado positivo. Já existem testes, denominados de ultrarrápidos, baseados no mesmo princípio, que podem ser lidos em apenas um minuto. (EISIG; CARVALHAES, 2006; FERREIRA, 2006; PINTO, 2007; SIQUEIRA *et al.*, 2007).

Existem várias preparações comerciais de TRU, alguns dos vários *kits* comercializados incluem ensaios à base de gel, proporcionando resultados em 1-24 horas, dependendo da densidade bacteriana no fragmento coletado. Normalmente estes métodos comercializados apresentam especificidade de 99% e a sensibilidade acima de 98%. (COIMBRA, 2012; LOPES; VALE; OLEASTRO, 2014; WGO, 2010).

Em comparação com a histopatologia e cultura, testes de urease são mais rápidos, de mais baixo custo e apresentam sensibilidade e especificidade comparáveis em situações clínicas comuns. (LOPES; VALE; OLEASTRO, 2014). Porém, uma série de fatores pode influenciar a rapidez e acurácia do TRU como o número e tamanho das biópsias gástricas, a temperatura durante a leitura, o tempo, local e temperatura de estocagem do material. O TRU não tamponado tem demonstrado acurácia comparável e custo menor do que o exame histopatológico. (OLIVEIRA, 2013).

O TRU pode ser considerado o recurso mais importante e mais utilizado pelos endoscopistas para o diagnóstico da presença do *H. pylori* na prática diária, devido sua facilidade, rapidez, baixo custo e eficiência. (EISIG; CARVALHAES, 2006; MAZZOLENI; MAZZOLENI, 2010).

Entretanto, cabe ressaltar que devido à possibilidade de contaminação por bactérias produtoras de urease como *Proteus sp.* e *Pseudomonas sp.*, que podem levar a alterações na coloração do teste durante a estocagem, recomenda-se que a preparação contendo ureia e o marcador sensível de pH seja realizada diariamente. (SIQUEIRA *et al.*, 2007).

2.5.2 Histopatologia

O exame histopatológico é realizado após endoscopia a partir da retirada de dois ou mais fragmentos da região do corpo e antro gástrico. O microrganismo pode ser identificado por diversas colorações histológicas, sendo que duas são mais amplamente empregadas: a

coloração a base de prata (Warthin-Starry), no qual patógeno é visto aderido ao epitélio ou sob o muco gástrico e o método de Giemsa modificado, método mais barato, amplamente disponível e que permite fácil identificação da bactéria, com sensibilidade de 88%-93% e especificidade 98% a 100%. (LOPES; VALE; OLEASTRO, 2014; PINTO, 2007; TONKIC *et al.*, 2012).

Já a coloração hematoxilina-eosina é empregada para a avaliação da gastrite, ou seja, a histopatologia das amostras de biópsias gástricas fornece ainda outras informações além da comprovação de infecção, incluindo grau e padrão de inflamação, atrofia, metaplasia intestinal e displasia do epitélio gástrico. A classificação atualmente mais utilizada é a denominada “Sistema Sydney”, traduzida por Castro e cols. (CAETANO *et al.*, 2008; EISIG; CARVALHAES, 2006; PINTO, 2007; SIQUEIRA *et al.*, 2007; VAIRA *et al.*, 2002).

Esse método possui alta sensibilidade e alta especificidade, entretanto, estes parâmetros tornam-se limitados conforme experiência do patologista, uso recente de medicamentos tais como sais de bismuto, antibióticos (até um mês), inibidores de bomba de prótons (até 14 dias) e bloqueadores H₂ (7 dias) e coletas feitas em locais inadequados, devido à distribuição desigual do organismo na mucosa gástrica. (CAETANO *et al.*, 2008; ROCHA, 1996).

2.5.3 Imunohistoquímica e Técnica de Hibridização Fluorescente

O método de imunohistoquímica é baseado na detecção de antígeno por um anticorpo monoclonal ou policlonal, em conjunto com outros processos de visualização, com métodos de coloração. Esta técnica é aplicada principalmente em estudos de doenças neoplásicas e infecciosas, permitindo a identificação da expressão dos oncogenes visualizados em cortes histológicos, para verificar a evolução de linfomas gástricos, que têm estreita relação com a infecção por *H. pylori*. (THOME; FETT-CONTE; CORDEIRO, 2005).

A técnica de Hibridização Fluorescente, conhecida como FISH (*Hibridização Fluorescente in situ*) é um método histoquímico que permite a visualização, identificação e localização de microrganismos *in situ* sem a necessidade de cultivos celulares, esta leva a visualização direta da bactéria na amostra através da utilização de um conjunto de sondas fluorescentes, os oligonucleotídeos, que se ligam a bactéria, permitindo sua detecção. (FONTENETE *et al.*, 2015).

Comparado com a imuno-histoquímica, o FISH tem a vantagem de ser mais específica e sensível, porém com a desvantagem de necessitar de equipamentos modernos e dispendiosos. (FONTENETE *et al.*, 2015).

2.5.4 Cultura

Desde a descoberta do *H. pylori*, a cultura bacteriana tem sido utilizada como teste laboratorial de rotina, sendo considerado um teste de excelente desempenho, por ser um dos exames mais completos. Além de apresentar um diagnóstico definitivo, com a correta identificação da bactéria, a cultura permite ainda a realização de testes de sensibilidade do *H. pylori* aos antimicrobianos. (EISIG; CARVALHAES, 2006; SIQUEIRA *et al.*, 2007).

Apesar de sua longa utilização, testes de cultura continuam a ser um desafio por causa da natureza fastidiosa da bactéria, com requisitos de crescimento peculiares de meio e por ser um método caro e com crescimento lento, pois o organismo pode levar de 4-5 dias para crescer em isolamento. (EISIG; CARVALHAES, 2006; LOPES; VALE; OLEASTRO, 2014; MAZZOLENI; MAZZOLENI, 2010; PINTO, 2007; SIQUEIRA *et al.*, 2007; VAIRA *et al.*, 2002).

Estudos recentes demonstraram que a sensibilidade e a especificidade do TRU tem sido superiores a 98%, do exame histopatológico tem sido superiores a 95% e 99%, respectivamente, enquanto que para a cultura, a sensibilidade encontrada foi de 95% e a especificidade de 80%. (REDÉEN *et al.*, 2001; WGO, 2010).

Atualmente no Brasil, o teste de urease e a histopatologia destacam-se na pesquisa do *H. pylori*, porém, considerando ser de fácil execução, baixo custo e resultado prontamente acessível, o teste de urease se consagra como o método mais utilizado nos serviços de endoscopia digestiva. A cultura, embora apresente alta sensibilidade e especificidade, tem como inconveniente o crescimento afetado por fatores como o número de biópsias, a exigência de meios de crescimento complexos *in vitro* e a temperatura de transporte. (CAETANO *et al.*, 2008; FERREIRA, 2006).

2.5.5 Métodos moleculares

Os métodos moleculares, considerados auxiliares, são uma boa alternativa para a detecção de *H. pylori*, tendo em vista que o isolamento deste microrganismo é exigente e demorado e levando em consideração os dados sobre aumento de resistência aos antimicrobianos. (TONKIC *et al.*, 2012). A técnica de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) é um teste baseado em biologia molecular altamente sensível e específica, entretanto, uma das limitações apontadas para a utilização deste método são os custos financeiros elevados. (BITTENCOURT *et al.*, 2006; OLIVEIRA, 2013).

2.5.5.1 Reação em cadeia da polimerase - PCR

O método PCR é uma ferramenta biotecnológica útil ao diagnóstico de bactérias e vírus de difícil cultivo *in vitro*. Ela detecta e amplifica fragmentos específicos do DNA da bactéria em amostras positivas e ainda pode ser empregada na determinação de susceptibilidade do patógeno aos antimicrobianos, tanto em amostras isoladas quanto em fragmentos de biópsia. (BITTENCOURT *et al.*, 2006; MOURA *et al.*, 2007).

Este método permite a detecção da presença de *H. pylori* a partir de biópsias gástricas a fresco, congeladas ou fixadas em parafina, ou ainda a partir da análise de saliva, urina ou sangue. Nos últimos anos, a técnica tem sido muito utilizada para a genotipagem do *H. pylori*, o que tem contribuído para discriminação das diferentes cepas. (OLIVEIRA, 2013).

Também tem sido possível a pesquisa de antígenos em material fecal, trata-se de um método que identifica a infecção e pode monitorar a resposta pós-tratamento em adultos, sendo sua detecção eficiente e promissora também para crianças. (COELHO; COELHO, 2005). No entanto, o elevado custo na implementação da infraestrutura laboratorial e do treinamento de pessoal, gera barreiras para seu uso, fazendo com que a realização desta técnica fique restrita aos laboratórios de referência. (MOURA *et al.*, 2007).

2.5.6 Teste respiratório com ureia marcada

O teste respiratório com ureia marcada trata-se de um teste não invasivo, o qual se baseia na coleta de amostra de ar expirado 30 minutos antes e 30 minutos após a ingestão de uma solução contendo ureia marcada com C14 (radioativo) ou C13 (não radioativo), sendo o composto com marcação por C13 mais utilizado. Se houver infecção pelo *H. pylori*, sua enzima urease hidrolisará a ureia em amônia e carbonato, desta forma, em seguida é possível medir a quantidade de CO₂ liberado após o paciente expirar em um recipiente para detectar a presença dos marcadores. (EISIG; CARVALHAES, 2006; FERREIRA, 2006; PINTO, 2007; SIQUEIRA *et al.*, 2007; VAIRA *et al.*, 2002).

O teste respiratório C13 possui alta confiabilidade para o diagnóstico de infecção por *H. pylori*. É simples, seguro, de boa tolerância e econômico, oferecendo excelente precisão tanto para o diagnóstico inicial quanto para a confirmação da sua erradicação após o tratamento. (BITTENCOURT *et al.*, 2006; EISIG; CARVALHAES, 2006). Apresenta sensibilidade de 95%, especificidade de 96% e valor preditivo positivo de 88% (WGO, 2010). No entanto, resultados falsos negativo podem ocorrer naqueles indivíduos tratados, se houver poucas bactérias produzindo urease detectável. (LOPES; VALE; OLEASTRO, 2014).

O método do teste respiratório pode ser realizado com doses relativamente baixas (inferiores a 100 mg) de ureia, sendo que 75mg ou mesmo 50mg parecem ser suficientes. Os protocolos mais amplamente empregados consistem na utilização de ácido cítrico e 75mg de ureia, resultando em excelente precisão quando as amostras são recolhidas 10 a 15 minutos após a ingestão da ureia. (LOPES; VALE; OLEASTRO, 2014).

2.5.7 Sorologia

A sorologia é um método de diagnóstico não invasivo útil na fase inicial da infecção e em inquéritos epidemiológicos, tendo como princípio a identificação de anticorpos específicos, porém, requer validação e padronização local antes do uso.

Dentre as várias opções de testes sorológicos, o método imunoenzimático (ELISA – *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) encontra-se entre os mais utilizados devido à rapidez, simplicidade, baixo custo e precisão elevada, podendo utilizar como fonte de análise, soro, urina e até saliva. Atualmente os testes sorológicos são recomendados para triagem inicial, exigindo mais uma confirmação pela histopatologia e/ou cultura antes do tratamento, no entanto, a detecção de anticorpos é útil para a detecção de exposição ao agente no passado ou no presente. (BITTENCOURT *et al.*, 2006; COIMBRA, 2012; LOPES; VALE; OLEASTRO, 2014; SIQUEIRA *et al.*, 2007).

Estudos demonstraram um desempenho comparativo de 29 diferentes *kits* de testes sorológicos. Os testes revelaram sensibilidades que variam entre 85% a 92% e especificidades variando de 79% a 83%, valores preditivos positivos variando de 64% a 100%, e valores preditivos negativos variando de 68,3% e 100%. Porém, afirma-se que o *kit* mais adequado deve ser escolhido de acordo com o objetivo, tais como triagem ou teste confirmatório. (LOPES; VALE; OLEASTRO, 2014; WGO, 2010).

Os testes sorológicos não devem ser utilizados no controle de tratamento da bactéria, pois mesmo após a sua erradicação, o título tem diminuição lenta, levando até um ano para se tornar negativo, havendo relatos de pacientes com títulos positivos até 6,4 anos após erradicação do *H. pylori*. (LOPES; VALE; OLEASTRO, 2014; PINTO, 2007).

2.5.8 Pesquisa de antígeno fecal

O teste de antígeno fecal do *H. pylori* é geralmente recomendado quando o teste respiratório com ureia não está disponível. Além de ser não invasivo, apresenta como vantagens a não exigência de equipamentos caros e da presença do médico para obtenção da amostra de análise. A amostra de fezes pode ser coletada pelo paciente em casa e armazenada

a 2°C e 8°C por até três dias ou a -20°C indefinidamente. Este método tem sido recomendado devido a sua rapidez, simplicidade técnica e facilidade de coleta. (EISIG; CARVALHAES, 2006; VAIRA *et al.*, 2002).

Consiste em um teste imunoenzimático qualitativo no qual são empregados anticorpos monoclonais anti-*H. pylori*, este pode ser analisado em qualquer laboratório de análises clínicas através de equipamentos adequados para interpretação da reação. É especialmente relevante para crianças, levando ao acesso um diagnóstico seguro e também de baixo custo. Uma meta-análise revelou que a sensibilidade global e especificidade dos testes de antígeno fecal são 95% e 96% respectivamente utilizando anticorpos de captura monoclonal ou policlonal. (EISIG; CARVALHAES, 2006; FERREIRA, 2006; LOPES; VALE; OLEASTRO, 2014; PINTO, 2007; VAIRA *et al.*, 2002; WGO, 2010).

2.5.9 Testes rápidos

São bem variados, geralmente realizados utilizando como amostras sangue, soro ou fezes diluídas do paciente, e podem ser feitos através de métodos de aglutinação em látex, por tiras cromatográficas onde há absorção de antígenos específicos ou por placas imunocromatográficas. Apresentam baixo custo, rapidez de resultado e fácil realização. (GOMES; CASARINI, 2014).

3 Tratamento

Conforme o III Consenso de Maastricht (MALFERTHEINER *et al.*, 2007), as indicações para o tratamento anti-*Helicobacter pylori* podem ser classificadas em *fortemente recomendadas*, no caso de úlcera péptica, linfoma gástrico do tipo MALT (tecido linfoide associada à mucosa), gastrite atrófica, pós-resssecção de câncer gástrico, familiares de primeiro grau de paciente com câncer gástrico e desejo do paciente após consulta com o médico; *aconselhável*, no caso de dispepsia funcional e doença do refluxo gastroesofágico; e *incerta*, no caso doença cardiovascular, na qual outros fatores de risco não foram identificados, em pacientes com anemia e trombocitopenia, após propedêutica adequada. Alguns autores, em revisão sistemática, concluíram que portadores assintomáticos do microrganismo, sem doença, não devem ser submetidos ao tratamento anti-*H. pylori*, pois, poderia desencadear doença do esôfago, tais como adenocarcinoma esofágico e esôfago de Barrett. (DORER; TALARICO; SALAMA, 2009).

Vários são os esquemas para o tratamento da bactéria *H. pylori*, sendo o mais utilizado o esquema tríplice convencional, recomendado em todo o mundo e também no Brasil

(ASSEM *et al.*, 2010; BUZÁS, 2010; COELHO *et al.*, 2013; FELGA *et al.*, 2010). A sua eficácia depende, basicamente, das taxas de resistência à claritromicina, não sendo recomendado em áreas onde essas taxas são superiores a 20% entre a população. (COELHO *et al.*, 2013).

A terapêutica tripla convencional compreende o IBP (Inibidor de Bomba de Prótons) + claritromicina 500 mg + amoxicilina 1000 mg, todos duas vezes ao dia, durante mais comumente sete dias. Os índices de erradicação com este esquema são de aproximadamente 80%, é geralmente bem tolerado e com poucos efeitos colaterais. (COELHO *et al.*, 2004; FELGA *et al.*, 2010). Em casos de pacientes alérgicos à penicilina a amoxicilina pode ser substituída por furazolidona 200 mg duas vezes por dia. (MINCIS; MINCIS; MINCIS, 2011; RODRÍGUEZ *et al.*, 2005). Outras opções incluem o uso de metronidazol ou levofloxacina em vez de amoxicilina ou adotar sistemas que empregam tetraciclina e metronidazol e sais de bismuto. (GISBERT; ABRAIRA, 2006; RODRÍGUEZ *et al.*, 2005). A combinação do esquema tríplice com azitromicina pode minimizar os efeitos colaterais, mas não aumenta a eficácia do tratamento anti-*H. pylori*. (AGAH; SHAZAD; ABBASZADE, 2009; MINCIS, 2008).

Devido à falta de resposta adequada, em algumas situações clínicas da infecção pelo *H. pilory*, outras opções terapêuticas se tornam por vezes necessárias, sendo utilizado o “esquema quádruplo”, o “tratamento sequencial”, o “esquema levofloxacina” e o “esquema de curta duração”. (ESSA *et al.*, 2009; HASAN *et al.*, 2010; MINCIS; MINCIS; MINCIS, 2011). Diante de várias opções, sugere-se uma sequência na indicação dos esquemas para o tratamento da bactéria. Neste sentido, deve-se iniciar o tratamento com “esquema tríplice”. Se não houver erradicação do *H. pilory*, indica-se o “esquema quádruplo”. Se houver insucesso com este, indica-se o “esquema levofloxacina”. (MINCIS; MINCIS; MINCIS, 2011).

O “esquema quádruplo” compreende IBP, duas vezes ao dia, sais de bismuto 120 mg, quatro vezes ao dia, tetraciclina 500 mg, quatro vezes ao dia, durante 10 a 14 dias. (SUN *et al.*, 2010). O “tratamento sequencial” compreende pantoprazol 40 mg + amoxicilina 1000 mg, duas vezes ao dia durante cinco dias, seguidos de pantoprazol 40 mg + claritromicina 500 mg + tinidazol 500 mg durante cinco dias. (GATTA *et al.*, 2009; SIRIMONTAPORN *et al.*, 2010). O “esquema levofloxacina” consta da combinação de levofloxacina 250 mg + amoxicilina 1.000 mg + IBP dose usual, duas vezes ao dia, durante 10 a 14 dias. (SAAD *et al.*, 2006).

A associação de probióticos também é indicada, sua utilização diminui a intensidade de colonização do *H. pylori*. Os probióticos exercem ação bactericida através da produção ácidos orgânicos e bacteriocinas que interferem na adesão da bactéria às células epiteliais. Apresentam também propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias capazes de estabilizar e diminuir a inflamação da mucosa gástrica. A administração de probióticos parece reduzir a inflamação por exercer efeitos benéficos sobre a disfunção das células epiteliais e do sistema imune que constituem a base da inflamação. Os probióticos, embora úteis, não podem substituir o tratamento convencional. (FRANCESCHI *et al.*, 2007; CINDORUK *et al.* 2007).

Em estudo recente verificou-se o esquema de “curta duração”, administrando claritromicina 400 mg ao dia, com furazolidona 200 mg ao dia, durante uma semana. Há ainda o “esquema alternativo” com três medicamentos, subcitrato de bismuto 480 mg ao dia, com tetraciclina 2g, ao dia e tinidazol 1g ao dia por sete dias, sendo considerado um esquema eficiente na erradicação de *H. pylori*. (HASAN *et al.*, 2010).

Para o controle de cura novos testes devem ser realizados cerca de quatro semanas após o término do tratamento. Essa pesquisa pode ser realizada através do teste respiratório de ureia, considerado o teste de escolha. Como alternativa, pode-se utilizar o teste de antígeno fecal. A eliminação da bactéria também pode ser confirmada através de biópsia. (PACHECO, 2005). A sorologia não é recomendada para confirmar a cura da infecção. No caso de ineficácia do tratamento da *H. pylori* várias são as causas, sendo especialmente importante a resistência aos antibióticos. (MINCIS, 2008; SELGRAD, KANDUESKI, MALFERTHEINER, 2009).

Considerações finais

Em vários países, incluindo o Brasil, a infecção pela *H. pylori* apresenta relevante importância clínica e epidemiológica. A elevada prevalência e o alto potencial patológico e neoplásico da infecção exige que a mesma seja considerada um problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Esses dados sugerem ainda que medidas para a erradicação da infecção devam ser aplicadas já que sua transmissão se dá normalmente pela água e por alimentos contaminados, principalmente nos países subdesenvolvidos, onde o sistema de saneamento básico é muito precário. Como muitos fatores influenciam na prevalência e no desenvolvimento de formas mais graves da infecção é importante que a população e os profissionais da saúde tenham acesso a informações sobre o tema. A partir do entendimento sobre a transmissão da *H. pylori*, a população poderá contribuir com a redução da disseminação da bactéria e com o risco de reinfecção, ao adquirir hábitos mais saudáveis e

higiênicos. Em relação aos profissionais da saúde, espera-se que diante de um paciente com sintomas gástricos que os mesmos estejam aptos a solicitar e a realizar testes de diagnóstico rápidos e eficientes. Ainda em relação à profilaxia e erradicação da infecção seria uma boa opção a obtenção de uma vacina anti-*H. pylori*. Neste sentido, vários trabalhos experimentais e em humanos voluntários estão sendo desenvolvidos, mas a vacina ainda não está disponível, enquanto isto é importante a prevenção através de hábitos saudáveis e higiênicos, bem como o diagnóstico dos portadores da infecção, para reduzir, desta forma, a contaminação e reinfecção da população.

No que diz respeito ao diagnóstico da infecção, ainda não há teste disponível que possa ser aceito como o padrão ouro para o diagnóstico e prognóstico assertivo e um esquema terapêutico ideal para todos os casos de infecção pelo *H. pylori*, no entanto, os diversos métodos laboratoriais disponíveis têm permitido, embora com certas limitações, o diagnóstico dessa enfermidade, com eficiência, rapidez e segurança. A escolha do método laboratorial é dependente das circunstâncias clínicas, da comodidade ao paciente, bem como da disponibilidade e custo dos testes. Os métodos mais utilizados para detecção da bactéria *H. pylori* ainda são os invasivos. A melhor região para biópsia é o antro, pois segundo a literatura é nele que encontramos maior concentração de bactérias. Destacam-se entre os testes invasivos o teste da urease e a histopatologia. O ideal seria no momento da endoscopia realizar o teste de urease, por se tratar de um teste rápido, de baixo custo e sensível, seguida de histopatologia que irá confirmar o resultado do teste da urease e a cultura que irá fornecer a sensibilidade da bactéria quanto aos antibióticos testados. Assim, o médico poderia escolher o melhor tratamento e ter maior chance na erradicação da *H. pylori*.

Considerando a comodidade do paciente, entre os testes não invasivos, o teste respiratório com ureia marcada (C13) é um método diagnóstico eficiente para *H. pylori*, podendo inclusive ser utilizado em crianças e gestantes devido à natureza estável e não radioativa do isótopo utilizado. É altamente sensível, preciso, de resultado rápido, de custo moderado e está gradualmente se tornando disponível no Brasil. Além disto, pode ser empregado para acompanhamento da terapêutica, sendo o teste preferido para confirmação de erradicação. Cabe ressaltar, que o controle de cura da infecção deve ser realizado em pelo menos quatro semanas após o término do tratamento para evitar a ocorrência de falso-negativos. Se o teste respiratório não é disponível, a pesquisa do antígeno nas fezes é o método de escolha para diagnóstico e controle de tratamento do *H. pylori*, quando usado um

anticorpo monoclonal. Testes sorológicos devem ser reservados para estudos epidemiológicos, sempre com validação local e não para o controle de cura.

Quanto ao tratamento, é atualmente universalmente aceita a recomendação de se tratar todos os pacientes portadores de úlcera gástrica, péptica ou duodenal, infectados pelo microrganismo *H. pylori*. De acordo com o II Consenso Brasileiro (2005), para a eliminação do *H. pylori* deve-se considerar o custo-benefício e a opinião do paciente na decisão do tratamento. O tratamento de primeira linha deve ser triplo e o de segunda linha deve ser quádruplo. Para a maioria dos pacientes de países em desenvolvimento, o tratamento com medicamentos é de custo oneroso, entretanto, cabe ressaltar que um tratamento adequado reflete na redução de infecções, de reinfecções e o benefício em longo prazo evitando o desenvolvimento de formas graves. Assim, reveste-se de importância a pesquisa e tratamento do *H. pylori*.

REFERÊNCIAS

- ABDALLAH, Said Essa; KRAMER, Jennifer Rosenthal; GRAHAN, David Y; TREIBER, Gerhard. Meta-analysis: four drug three antibiotic, nonbismuth-containing concomitant therapy versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. **Helicobacter**, Malden, v. 14, n. 2, p. 109-118, Apr. 2009.
- AGAH, Shahram; SHAZAD, Babak; ABBASZADE Babak. Comparison of Azitromycin and Metronidazole in a quadruple – Therapy Regimen for *Helicobacter pylori* Eradication in Dyspepsia. **Saudi Journal of Gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association**, Riyadh, v. 4, n. 15, p. 225-228, Sep. 2009.
- ASSEM, Medhat; EL AZAB, Gasser; RASHEED, Abdel M; ABDEL FATAH, M; SHASTERY, M. Efficacy and safety of Levofloxacin, Clarithromycin and Esomeprazol as first line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Middle East. Prospective, randomized, blind, comparative, multicenter study. **European Journal of Internal Medicine**, Basingstoke, v. 21, n.4, p. 310-413, Aug. 2010.
- BAHÚ, Maria da Graça Soares. **Infecção por *Helicobacter pylori* em crianças com dor abdominal crônica e sua associação com a gastrite endoscópica nodular**. 2010. 219 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.
- BITTENCOURT, Paulo Fernando Souto et al. Gastroduodenal peptic ulcer and *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. **Journal of Pediatrics**, Porto Alegre, v. 82, n. 5, p. 325-334, Sep./Oct. 2006.
- BUZÁS, György Miklós. First-line eradication of *Helicobacter pylori*: Are the standard triple therapies obsolete? A different perspective. **World Journal of Gastroenterology**, Beijing, v. 16, n. 31, p. 3865-3870, Aug. 2010.
- CAETANO, Alaor *et al.* *Helicobacter pylori* e doença péptica – Estudo comparativo de métodos diagnósticos. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 45, n. 3, p. 255-257, Jul./Set. 2008.
- CARDAROPOLI, Simona; ROLFO, Alessandro; TODROS, Tullia. *Helicobacter pylori* and pregnancy-related disorders. **World Journal of Gastroenterology**, Turin, v. 20, n. 3, p. 654-664, Jan. 2014.
- CARVALHO, Gabriel Domingos *et al.* Aspectos zoonóticos de *Helicobacter spp.* **Bioscience Journal**, Uberlândia, v. 24, n. 4, p. 121-130, Out./Dez. 2008.
- CINDORUK Mehmet; ERKAN Gulbanu; KARAKAN Tarkan; DURSUN Ayse; UNAL Selahattin. Efficacy and safety on *Saccharomyces boulardii* in the 14- day triple anti-*Helicobacter pylori* therapy: a prospective randomized placebo-controlled double blind study. **Helicobacter**, Oxford, v. 12, n. 4, p. 309-316, Aug. 2007.
- COELHO, Luiz Gonzaga Vaz; COELHO, Maria Clara de Freitas. Infecção por *Helicobacter pylori*. **Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, v. 62, n. 12, 80-87, dez. 2005.

COELHO, Luiz Gonzaga Vaz; MAGUINILK, Ismael, ZATERKA, Schlioma; PARENTE, José Miguel; PASSOS, Maria do Carmo Friche; MORAES-FILHO, Joaquim Prado P. III Consenso Brasileiro para Estudo do *Helicobacter pylori*. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v.50, n.2, p. 81-96, Jun. 2013.

COELHO, Luiz Gonzaga Vaz; MATTOS, Ângelo Alves de; FRANCISCONI, Carlos Fernando Magalhães; CASTRO, Luiz de Paula; ANDRÉ, Suraia Boaventura. Eficácia do regime terapêutico empregando a associação de pantoprazol, claritromicina e amoxicilina, durante uma semana, na erradicação do *Helicobacter pylori* em pacientes com úlcera péptica. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 41, n. 1, p. 71-76, Mar. 2004.

COELHO, Luiz Gonzaga Vaz; ZATERKA, Schlioma. (Org.). II Consenso brasileiro sobre *Helicobacter pylori*. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 42, n. 2, p. 128-132, Aug. 2005.

COIMBRA, Felipe José Fernández. Diagnóstico precoce em câncer gástrico – importância, desafios no Brasil e a experiência oriental, **Revista Onco&**, Rio de Janeiro, p. 26-29, Mai./Jun. 2012.

CORREA, Pelayo; PIAZUELO, Maria Blanca. Natural history of *Helicobacter pylori* infection. **Digestive Liver Disease**, Roma, v. 7, n. 40, p. 490-496, Jul. 2008.

DORER, Marion. Shonn; TALARICO, Sarah; SALAMA, Nina R. *Helicobacter pylori*'s unconventional Role in Health and disease. Genomics of Emerging infections disease. **PLoS Collection**, Califórnia, n. 5, p. 1-6, Oct. 2009.

EISIG, Jaime Natan; CARVALHAES, Aloisio. Como Diagnosticar e tratar: Úlcera péptica e *H. pylori*. **Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, v. 63, n. 12, p. 153-159, Dez. 2006.

FELGA, Guilherme; SILVA, Fernando Marcuz; BARBUTI, Ricardo Correa; NAVARRO-RODRIGUEZ, Tomas; ZATERKA, Schlioma; EISIG, Jaime Natan. Clarithromycin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* treatment in peptic ulcer patients. **The Journal of Infection in Developing Countries**, Sassari, v. 4, n. 11, p. 712-716, Nov. 2010.

FERREIRA, Liliana Isabel Duarte Soares. **Diagnóstico laboratorial da Infecção por *Helicobacter pylori***. 2006. 73 f. Monografia (Licenciatura) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Fernando Pessoa, Porto, 2006.

FONTENETE, Sílvia *et al.* Towards Fluorescence In Vivo Hybridization (FIVH) Detection of *H. pylori* in Gastric Mucosa Using Advanced LNA Probes. **PLoS ONE**, Califórnia, v. 10, n. 4, Apr. 2015.

FRANCESCHI, Francesco; CAZZATO, Alessia; NISTA, Enrico C; SCARPELLINI, Emidio; ROCCARINA, Davide; GIGANTE, Giovanni; GASBARRINI, Giovanni; GASBARRINI, Antonio. Role of probiotics in patients with *Helicobacter pylori* infection. **Helicobacter**, Malden, v. 12, n.2, p. 59-63, Nov. 2007.

GALAN, Mark V.; KISHAN, Arfana A.; SILVERMAN, Ann. L. Oral broccoli sprouts for the

treatment of *Helicobacter pylori* infection: a preliminary report. **Digestive Diseases Sciences**, New York, v. 49, n. 7-8, p. 1088-1090, Aug. 2004.

GATTA, Luigi; VAKIL, Nimish; LEANDRO, Gioacchino; DI MARIO, Francesco; VAIRA, Dino. Sequential therapy of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis in adults and children. **American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 104, n. 12, p. 3069-3079, Dec. 2009.

GISBERT, Javier P; ABRAIRA, Víctor. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. **American Journal of Gastroenterology**, New York, v.101, p. 848-863, 2006.

GOMES, Luciana Espinha; CASARINI, Ana Paula Malinosk. Análise e revisão de métodos para diagnóstico do *Helicobacter pylori*. **Revista Acadêmica Oswaldo Cruz**, São Paulo, ano 1, n.2, Abr./Jun, 2014. Disponível em: <<http://revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Luciana%20Espinha%20Gomes.pdf>>. Acesso em: 25 abr. 2017.

GUIMARÃES, Jocilene; CORVELO, Tereza Cristina; BARILE, Katarine Antonia. *Helicobacter pylori*: Fatores relacionados à sua patogênese. **Revista Paraense de Medicina**, Belém, v. 22, n. 1, p. 33-38, Jan./Mar. 2008.

HASAN, Salman R; VALID, Vahabzadeh; REZA, Pahlvanzadah M; ROHAM, Salman R. Short- duration furazolidone therapy in combination with amoxicilin, bismuth subcitrate, and omeprazole for eradication of *Helicobacter pylori*. **Saudi Journal of Gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association**, Riyadh, v. 16, n.1, p. 14-18, Jan./Mar. 2010

KASPER, Dennis L.; FAUCI, Anthony Stepen. Doenças infecciosas de Harrison. In: ATHERTON, J. C.; BLASER, M. J. **Infecções por *Helicobacter pylori***. Porto Alegre: Artmed, p. 454-458, 2015. Cap. 56.

KOIDARA, Márcia S.; ESCOBAR, Ana Maria Ulhôa; GRISI, Sandra. Aspectos epidemiológicos do *Helicobacter pylori* na infância e adolescência. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 36, n. 3, p. 356-369, Fev. 2002.

KWONG, Fock Ming; ANG, Tiing Leong. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in Asia. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, Melbourne, v. 25, n. 3, p. 479-486, Mar. 2010.

LADEIRA, Marcelo Sady Plácido; SALVADORI, Daisy Maria Fávero; RODRIGUES, Maria Aparecida Marchesan. Biopatologia do *Helicobacter pylori*. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 4, p.335-342, Mar. 2003.

LOPES, Ana Isabel; VALE, Filipa F.; OLEASTRO, Mónica. *Helicobacter pylori* infection – recente developments in diagnosis. **World Journal of Gastroenterology**, Hong Kong, v. 20, n. 28, p. 9299-9313, Jul. 2014.

MALATY, Hoda M. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, Berlin, v. 21, n. 2, p. 205-214, Apr. 2007.

MALFERTHEINER, Peter; MEGRAUD, Francis; O'MORAIN, Colm A.; BAZZOLI, Franco; EL-OMAR, Emad Munir; GRAHAM, David; KUIPERS, Ernst J. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report, **Gut**, London, v. 56, n. 6, p. 772-781, Jun. 2007.

MADIGAN, Michael T.; MARTINKO, John M.; PARKER, Jack. Diversidade procariótica: bactéria. In: MADIGAN, Michael T.; MARTINKO, John M.; PARKER, Jack. **Microbiologia de brock**. 10. ed. São Paulo: Prentice Hall, 2004. Cap. 26.10. CD-ROM.

MARSHALL, Barry James. *Helicobacter pylori*. **The American Journal of Gastroenterology**, Bethesda, v. 89, n. 8, p. 116-128, Aug. 1994.

MAZZOLENI, Luiz Edmundo; MAZZOLENI, Felipe. Tratamento e retratamento do *Helicobacter pylori*. **Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, v. 67, n. 5, p. 153-164, Mai. 2010.

MICU, Gianina et al. *Helicobacter pylori*: Pathological Mechanism Involved in Gastric Colonization. **Romanian Journal of Internal Medicine**, Romania, v. 47, n. 4, p. 341-346, 2009.

MINCIS, M. Úlcera Péptica gastroduodenal. In: MINCIS, M. **Gastroenterologia & Hepatologia**. 4. ed. São Paulo: Casa Leitura Médica, p. 403-414, 2008.

MINCIS, Moysés; MINCIS, Ricardo; MINCIS, Rodrigo. Avanços no tratamento da bactéria *Helicobacter pylori* (HP). **GED - Gastroenterologia Endoscopia Digestiva**, v.30, n. 2, p. 75-79. Abr./Jun. 2011.

MORAES, Mônica M. C.; SILVA, Gisélia Alves Pontes da. Risk factors for *Helicobacter pylori* infection in children. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, Porto Alegre, v.79, n. 1, Jan./Feb. 2003.

MOURA, Sérgio Adriane Bezerra de *et al.* Valor diagnóstico da saliva em doenças orais e sistêmicas: uma revisão de literatura. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**, João Pessoa, v. 7, n. 2, p. 187-194, Mai./Ago. 2007.

OLIVEIRA, Kátia Soares de. **Prevalência de *Helicobacter pylori* e vírus Epstein-Barr em crianças e adolescentes**. 2013. 64 f. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Neurociências e Biologia Celular, Universidade Federal do Pará, Belém, 2013.

PACHECO, Andréa. Prevalência de infecção por *Helicobacter pylori* em adolescentes com dor abdominal. **Adolescência e Saúde**, Rio de Janeiro, v. 2, n. 1, p. 33-36, Jan./Mar. 2005.

PINHEIRO JÚNIOR, Alfredo Artur; GONÇALVES, Patrícia Maria Rocha; FRANCO, Robson Maia. *Helicobacter pylori*. **Higiene Alimentar**, São Paulo, v. 18, n. 120, 19-24, Mai, 2004.

PINTO, Ana Cláudia Rodrigues. ***Helicobacter pylori*: uma revisão**. 2007. 62 f. Monografia (Graduação) - Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas, São Paulo, 2007.

PORTORREAL, Aurea; KAWAKAMI, Elisabete. Avaliação do método imunoenzimático (ELISA) para diagnóstico da infecção por *Helicobacter pylori* em crianças e adolescentes. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, SP, v. 39, n. 3, 198-203, Jul./Set. 2002.

REDÉEN, Stefan et al. Reliability of Diagnostic Tests for *Helicobacter pylori* Infection. **Gastroenterology Research and Practice**, Cairo, v. 1, p. 1-6, May. 2011.

ROCHA, AFG. *Helicobacter pylori* – Diagnóstico pelo teste Respiratório. **American College of Gastroenterology**, New York, v. 12, p. 4-13, 1996.

RODRÍGUEZ-TORRES, Maribel *et al.* High eradication rates of *Helicobacter pylori* infection with first- and second-line combination of esomeprazole, tetracycline, and metronidazole in patients allergic to penicillin. **Digestive Diseases and Sciences**, New York, v. 50, n. 4, p. 634-649, Apr. 2005.

SAAD, Richard J; SEHOENFELD, Philip; KIM, Hyungjin Myra; CHEY, William D. Levofloxacin based triple therapy versus bismuth based quadruple for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta –analysis. **The American Journal of Gastroenterology**, New York, v.101, n. 3, p. 488-498, Mar. 2006.

SELGRAD, Michael; KANDUESKI, Arne; MALFERTHEINER, Peter. *Helicobacter pylori* diagnosis and treatment. **Current Opinion in Gastroenterology**, New York, v. 25, p. 5549-5556, Nov. 2009.

SIQUEIRA, Juliana S. et al. Aspectos gerais na infecção por *Helicobacter pylori* – revisão. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 1, p. 9-13, 2007.

SIRIMONTAPORN, Nathavut; THONG-NGAM, Duangporn; TUMWASORN, Somying; MAHACHAI, Varocha. Ten-day sequential therapy of *Helicobacter pylori* infection in Thailand. **The American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 105, n. 5, p. 1071–1075, May. 2010.

SOUZA, Iure Kalinine Ferraz de *et al.* Qualitative analysis of anatomopathological changes of gastric mucosa due to long term therapy with próton pump inhibitors: experimental studies x clinical studies. **Revista Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, São Paulo, SP, v. 26, n. 4, p. 328-334, Nov./Dec. 2013.

SOUZA, Maria do Carmo. **Atividade Anti-*Helicobacter pylori* in vitro de plantas medicinais do cerrado Mato-Grossense e atividade anti-*Helicobacter pylori* in vivo do extrato hidroetanólico e fração diclorometânica (DCM2) de *Calophyllum brasiliense* CAMB.** (Clusiaceae). 2008. 122 f. Dissertação (Mestrado) – Programas de Pós-graduação em medicina, Universidade Federal de Mato Grosso – Cuiabá, 2008.

SUN, Qinjuan; LIANG Xiao; ZHENG, Qing; LIU, Wenzhong; XIAO, Shudong; GU, Weiqi; LU Hong. High efficacy 11 of 14-day, triple therapy-based bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. **Helicobacter**, Malden, v. 15, n. 3, p. 233-238, Jun. 2010.

TAYE, Bineyam et al. Effect of early and current *Helicobacter pylori* infection on the risk of anaemia in 6.5-year-old Ethiopian children. **BMC Infectious Diseases**, Londres, v. 15, n. 270, Jul. 2015.

THOME, Jorge Alberto; FETT-CONTE, Agnes Cristina; CORDEIRO, José Antônio. Avaliação morfológica e imuno-histoquímica de linfomas gástricos primários. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 41, n. 2, p.117-124, Abr. 2005.

TONKIC, Ante et al. Epidemiology and Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. **Helicobacter**, Malden, Massachussetts, v. 17, n. 1, p. 1-8, Sep. 2012.

VAIRA, Dino et al. Review article: *Helicobacter pylori* infection from pathogenesis to treatment – a critical reappraisal. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 16, n. 4, p. 105-113, May. 2002.

WARREN, John Robin; MARSHALL, Barry James. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. **Lancet**, London, n. 1, p. 1273-1275, Jun. 1983.

WGO - WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION. **Practice Guidelines – Helicobacter pylori in Developing Countries**. Romania, 2010. 14p. Disponível em: <<http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/helicobacter-pylori-in-developing-countries/helicobacter-pylori-in-developing-countries-english>>. Acesso em: 16 Mar. 2016.